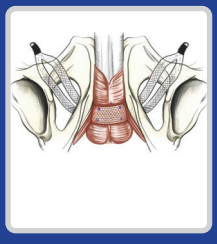
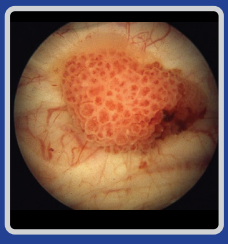
Güncel Üroloji

Genişletilmiş ve Güncellenmiş 3. Baskı

Editörler
Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU
Prof. Dr. İlker SEÇKİNER
Doç. Dr. Hüseyin Cihan DEMİREL
Op. Dr. Samet ŞENEL
Op. Dr. Fatih SANDIKÇI



TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 25

Bu kitap RECORDATI'nin koşulsuz eğitim desteğiyle basılmıştır.

GÜNCEL ÜROLOJİ

Genişletilmiş ve Güncellenmiş 3. Baskı

Editörler

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Androloji Bilim Dalı

Prof. Dr. İlker SEÇKİNER
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Hüseyin Cihan DEMİREL
İstanbul Aydın Üniversitesi VM Medical Park Florya Hastanesi Üroloji Kliniği

Op. Dr. Samet ŞENEL
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

Op. Dr. Fatih SANDIKÇI
Artvin Hopa Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 25

© 2022 Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Tüm hakları saklıdır.

Güncel Üroloji
Genişletilmiş ve Güncellenmiş 3. Baskı

Editörler:
Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU
Prof. Dr. İlker SEÇKİNER
Doç. Dr. Hüseyin Cihan DEMİREL
Op. Dr. Samet ŞENEL
Op. Dr. Fatih SANDIKÇI

ISBN: 978-605-68063-7-7

Birinci Baskı Kasım 2016
İkinci Baskı Haziran 2018

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 25

Yayımcı	:	Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology Prof. Nurettin Öktel Sokak, Lale Palas Apt., 18/2 34382 Şişli - İstanbul
Yayımcı Sertifika No	:	20594
Baskı / Cilt	:	Pelikan Basım Matbaa Kayabaşı Mah. Ulubatlı Hasan Cad. Giriş Kayaşehir Sit. D Blok No: 2 2H 19 Başakşehir-İstanbul
Matbaa Sertifika No	:	40619
Sayfa Tasarımı - Düzenleme	:	Nobel Tıp Kitabevleri - Hakkı Çakır
Baskı Tarihi	:	Ekim 2022 - İstanbul

Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology
Prof. Nurettin Ökten Sok. 18/2 Şişli / İstanbul
Tel/Phone : +90 212 232 46 89
Faks/Fax : +90 212 233 98 04
www.uroturk.org.tr

Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden "Güncel Üroloji" üçüncü baskı kitabını üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

"Güncel Üroloji" üçüncü baskı kitabı, Prof. Dr. Ateş Kadıoğlu, Prof. Dr. İlker Seçkiner, Doç. Dr. Cihan Demirel , Op. Dr. Fatih Sandıkçı ve Op. Dr. Samet Şenel editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Türk Üroloji Akademisi, **Endoüroloji**' de "Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi", "Robotik Üroloji Güncelleme", "Ürolojide Lazer Kullanımı", ''Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünü, Bugünü ve Yarını" **Nöroüroloji**'de "Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi", "Pratik Ürodinami El Kitabı", ''Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler", **Rekonstrüktif Cerrahi**'de "Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri Kılavuzu", "Uretra Darlıklarına Yaklaşım", **Androloji**'de "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı", "Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek İnfertilitesindeki Yeri", 'Sorularla Erektil Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernozal Prostoglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi", ''Tribulu Terrestis (TT)'in Erektil Disfonksiyon Tedavisinde Kullanım", ''Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu", "Rosgenyl Man'in Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi", **Üroonkoloji**'de, "Üroonkoloji El Kitabı", "Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler Kılavuzu", "Mesane Kanseri Güncelleme", "Böbrek Kanseri Güncelleme", "Testis Kanseri", "Lokal İleri Evre Prostat Kanseri Kılavuzu", "Mesane Kanserinde İntravezikal Tedaviler Kılavuzu", ''Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde Tedavi Kılavuzu", ''Prostat Kanserinde Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biopsi Kılavuzu", ''Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseröz Lezyonlar ''Üroonkoloji Operatif Atlas '', ''Pediatrik Üroloji'de ''Çocuk Ürolojisi Güncelleme Kitabı", **Genel Üroloji**'de "BNO 1045'in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı '', "Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası", "Ürolojide Tıp Hukuku", ''TÜAK / Türkiye ESRU Asistan El Kitabı", ''Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi", ''Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?", ''Genital Siğil Kılavuzu", ''Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri", "Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri", ''Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi", "Ürolojik Aciller",2014,2015,2016,2017,2018 ve 2019 EAU Güncelleme kılavuzlarını, Güncel Üroloji 2017, 2018 ve 2022 , "Ürolojide Ameliyat Notları" ''Kadın Mesane Çıkış Obstruksiyonu Teşhis ve Tedavi" kitaplarını kullanıma sunmuştur.

Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların elektronik versiyonlarıda oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur. Saygılar sunarız.

Dr. Ateş Kadıoğlu
Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. Abdurrahim İmamoğlu
Türk Üroloji Derneği Başkanı

İçindekiler

KISIM 1

TEMEL ÜROLOJİK BİLGİLER

Bölüm 1
Ürogenital Sistem Anatomisi 3
Samet ŞENEL, Cüneyt ÖZDEN

Bölüm 2
Ürogenital Sistem Embriyolojisi 19
Akif ERBİN, Ömer SARILAR

Bölüm 3
Ürogenital Sistem Hastalıklarında Semptomlar 33
Cuma AYTEKİN, Mesut TEK

Bölüm 4
Genitoüriner Sistemin Fizik Muayenesi 45
Semih TÜRK, Hüseyin Cihan DEMİREL

Bölüm 5
Renal Fizyoloji, İskemik –Obstrüktif Nefropati ve Renovasküler Hipertansiyon 51
Tufan SÜELÖZGEN, Yusuf Özlem İLBEY

Bölüm 6
Temel Laboratuar Teknikleri 63
Erdal YILMAZ

Bölüm 7
Ürogenital Sistem Radyolojisi 81
Eriz ÖZDEN

Bölüm 8
Ürolojide Kullanılan Nükleer Tıp Yöntemleri 117
Cüneyt TÜRKMEN

Bölüm 9
Girişimsel Üro-Radyoloji 135
Ömer Levent TUNCAY, Muhammet ARSLAN

Bölüm 10
Üriner Obstrüksiyon ve Staz 147
Sefa RESİM, Mehmet KUTLU DEMİRKOL

KISIM 2

ÜROLOJİK ACİLLER

Bölüm 11
Akut Skrotum 165
Seyfettin ÇİFTÇİ, Mustafa Melih ÇULHA

Bölüm 12
Priapizm 173
Arif KALKANLI, Memduh AYDIN

Bölüm 13
Penil Fraktür 185
Fatih ÖZKAYA

Bölüm 14
Böbrek ve Üreter Yaralanmaları 191
Osman ERGÜN, Alim KOŞAR

Bölüm 15
Mesane ve Üretra Yaralanmaları 205
Hakan Görkem KAZICI, Rifat Burak ERGÜL, Reşat AYDIN, Mazhar ORTAÇ

KISIM 3

ANDROLOJİ/İNFERTİLİTE

Bölüm 16
Erkek Üreme Fizyolojisi 219
Erhan ATEŞ, Haluk EROL

Bölüm 17
Ejakülasyon Bozuklukları 229
Ender CAYLAN, Mustafa Faruk USTA

Bölüm 18
Erektil Disfonksiyon Patofizyolojisi 235
Murat TOPÇUOĞLU, Murat ÇAKAN

Bölüm 19
Erektil Disfonksiyon Tanı ve Değerlendirmesi 245
Emre TOKUÇ, Metin ÖZTÜRK

Bölüm 20
Erektil Disfonksiyon Medikal Tedavisi 255
İrfan ORHAN

Bölüm 21
Erektil Disfonksiyonun Güncel Cerrahi Tedavisi 263
Arif KALKANLI, Fuat KIZILAY, Barış ALTAY, Ateş KADIOĞLU

Bölüm 22
Erektil Disfonksiyonda Diğer Tedavi Seçenekleri 279
Harun ÖZDEMİR, Halil Lütfi CANAT

Bölüm 23
Kadınlarda Cinsel İşlev Bozuklukları 289
Esin Merve EROL KOÇ, Erdem KOÇ, Ercan YENİ

Bölüm 24
Erkek İnfertilitesinde Değerlendirme 317
Kasım Emre ERGÜN, Barış ALTAY

Bölüm 25
Erkek İnfertilitesinde Medikal Tedavi 329
Selahittin ÇAYAN, Erdem AKBAY

Bölüm 26
Erkek İnfertilitesinde Cerrahi Tedaviler ve Sperm Elde Etme Yöntemleri . . . 337
Arif KALKANLI, Bahadır ERMEÇ, Ateş KADIOĞLU

Bölüm 27
Penil Deformiteler 345
Erhan DEMİRELLİ, Arif KALKANLI, Ateş KADIOĞLU

Bölüm 28
Skrotal Patolojiler 355
Eyüp Veli KÜÇÜK, Hakan KARACA

Bölüm 29
Yaşlanan Erkek 367
Ş. Oğuz DEMİRDÖĞEN, İsa ÖZBEY

KISIM 4

KADIN VE ERKEK İNKONTİNANSI

Bölüm 30
Üriner Kontinans Mekanizmaları 379
Abdulkadir ZENGİN, Murat DİNÇER

Bölüm 31
İdrar Kaçırmada Sınıflandırma ve Değerlendirme 387
Ahmet KARAKEÇİ

Bölüm 32
İnkontinansta Ürodinamik İncelemeler 399
Kerem TAKEN

Bölüm 33
Aşırı Aktif Mesane 413
Abdullah İLKTAÇ, Senad KALKAN

Bölüm 34
Kadında Stres Tip İdrar Kaçırma 425
Berat Cem ÖZGÜR, Ali Kaan YILDIZ, Turgay KAÇAN

Bölüm 35
Pelvik Organ Prolapsusları 443
Ahmet TAHRA, Burhan COŞKUN

Bölüm 36
Prostatektomi Sonrası İnkontinans 453
Ömer BAYRAK, Ömer TURĞUT

Bölüm 37
Alt Üriner Sistemin Nöromüsküler Disfonksiyonu 463
İbrahim HACİBEY, M. Murat DİNÇER

Bölüm 38
İnterstisyel Sistit/Mesane Ağrı Sendromu 473
Kadir ÖNEM

Bölüm 39
Genitoüriner Sistem Fistülleri 485
Gökhan ÇEVİK, Tevfik AKTOZ

Bölüm 40
Gebelikte Ürolojik Problemler 497
Tolga EROĞLU, Emre ARI, Mustafa KADIHASANOĞLU

KISIM 5

BPH ve AÜSS

Bölüm 41
Benign Prostat Hiperplazisinde Etiyoloji, Doğal Seyir ve Tanı 513
Ş.Oğuz DEMİRDÖĞEN, Şenol ADANUR

Bölüm 42
Benign Prostat Hiperplazisinin Medikal Tedavisi 527
Serkan GÖNÜLTAŞ, Ateş KADIOĞLU

Bölüm 43
Benign Prostat Hiperplazisinde Cerrahi Tedavi 547
Onur AÇIKGÖZ, Lütfi TUNÇ

KISIM 6

ÜROONKOLOJİ

Bölüm 44
Mesane Tümörleri: Tanı, Sınıflandırma 559
Serdar ARISAN

Bölüm 45
Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserleri 577
Murat BOZLU, Barış SAYLAM

Bölüm 46
Kasa İnvaze Mesane Kanseri 585
Serdar TURAN, Murat DURSUN

Bölüm 47
Üriner Diversiyonlar ve Rekonstrüksiyonlar 595
Kadir TÜRKÖLMEZ

Bölüm 48
Üst Üriner Sistemin Üroteliyal Kanserleri 607
Mehmet EZER, Muzaffer EROĞLU

Bölüm 49
Renal Tümörlerde Tanı, Sınıflandırma ve Evreleme 619
Hacı İbrahim ÇİMEN, Hasan Salih SAĞLAM

Bölüm 50
Lokalize ve Lokal İleri Böbrek Tümörlerinde Tedavi Yaklaşımları 629
Sedat SOYUPEK, Sefa Alperen ÖZTÜRK, Taylan OKSAY

Bölüm 51
Metastatik Böbrek Tümöründe Tedavi Yaklaşımları 643
Ahmet GÜZEL, Taylan OKSAY, Sedat SOYUPEK

Bölüm 52
Prostat Kanserinde Epidemiyoloji ve Tarama 653
Hüseyin Cihan DEMİREL, Ayhan DALKILIÇ

Bölüm 53
Prostat Kanseri: Etiyoloji, Risk Faktörleri 663
Fatih BIÇAKLIOĞLU, Hasan Rıza AYDIN

Bölüm 54
Prostat Kanserinde Evreleme 671
Özer GÜZEL, Ali ATAN

Bölüm 55
Lokalize Prostat Kanserinde Aktif İzlem 679
Ali AYRANCI, Şahin KILIÇ, Mutlu ATEŞ

Bölüm 56
Lokalize Prostat Kanserinde Fokal Tedavi Yöntemleri 685
Kamil Gökhan ŞEKER, Volkan TUĞCU

Bölüm 57
Radikal Retropubik Prostatektomi 697
Mustafa ATAK, Bülent AKDUMAN

Bölüm 58
Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi 705
Kasım Emre ERGÜN, Bülent SEMERCİ

Bölüm 59
Kastrasyon Rezistan Prostat Kanserinde Tedavi Alternatifleri 715
Sakıp ERTURHAN

Bölüm 60
Testis Tümörleri: Tanı, Sınıflandırma ve Evrelendirme 725
Mehmet Giray SÖNMEZ, Hakan Hakkı TAŞKAPU, Ahmet ÖZTÜRK

Bölüm 61
Testis Tümörlerinde Cerrahi Tedavi 741
Ozan EFESOY, Ercüment ULUSOY

Bölüm 62
Malign Testis Tümörlerinde Sistemik Tedavi 757
Naziye AK, Mert BAŞARAN

Bölüm 63
Penis Tümörleri 767
Ediz VURUŞKAN, Zafer Gökhan GÜRBÜZ

Bölüm 64
Pediatrik Ürolojik Tümörler 785
Alper BİTKİN

KISIM 7

ÜROLİTİYAZİS VE ENDOÜROLOJİ

Bölüm 65
Taş Hastalığının Epidemiyoloji ve Etiyopatogenezi 803
Muharrem BATURU, İlker SEÇKİNER

Bölüm 66
Taş Hastalığında Metabolik Değerlendirme 813
Bahadır TOPUZ, Murat ZOR, Selahattin BEDİR

Bölüm 67
Taş Hastalığında Görüntüleme Yöntemleri 823
Halil Ferat ÖNCEL, Ayhan VERİT

Bölüm 68
Üriner Sistem Taş Hastalıklarında Metafilaksi 837
Özay DEMİRAY, Ural OĞUZ

Bölüm 69
Üriner Sistem Taş Hastalığında Ekstrakorporeal Şok Dalga Litotripsi 845
Mehmet USLU, Kemal SARICA

Bölüm 70
Üriner Diversiyon, Augmentasyon ve Nörojen Mesaneli Hastalarda Taş Hastalığına Yaklaşım 853
Gökhan ATIŞ

Bölüm 71
Retrograd İntrarenal Cerrahi 857
Hakan KILIÇARSLAN, Mehmet Çağatay ÇİÇEK,

Bölüm 72
Perkütan Nefrolitotomide Akses Teknikleri 873
Yusuf ÖZLÜLERDEN, İlker SEÇKİNER

Bölüm 73
Perkütan Nefrolitotripsi 881
Cengiz ÇANAKÇI, Bilal ERYILDIRIM

Bölüm 74
Supin Perkütan Nefrolitotomi ve Endoskopi Kombine İntrarenal Cerrahi . . 891
Resul ÇİÇEK, Gökhan GÖKÇE

Bölüm 75
Taş Hastalığında Açık ve Laparoskopik Cerrahi 899
Eyyup Sabri PELİT, Halil ÇİFTÇİ

Bölüm 76
Anomalili Böbreklerde Taş Cerrahisi 909
Necip PİRİNÇÇİ, Kemal YILMAZ

Bölüm 77
Üreter ve Mesane Taşlarında Cerrahi Tedavi 917
Yusuf ŞAHİN, Filip PASLANMAZ, Ahmet Yaser MÜSLÜMANOĞLU

Bölüm 78
Ürolojik Temel Endoskopi: Sistoüretroskopi ve Üreterorenoskopi 931
Fatih SANDIKÇI, Hasan Nedim Göksel GÖKTUĞ

KISIM 8

LAPAROSKOPİK-ROBOTİK CERRAHİ

Bölüm 79
Laparoskopide Kullanılan Enstrumantasyon, Görüntüleme Sistemleri ve Giriş Teknikleri 953
Levent IŞIKAY, Mehmet Şakir TAŞPINAR, Emin GÜRTAN

Bölüm 80
Üst Üriner Sistem Laparoskopik Cerrahileri 963
İlhan GEÇİT, Ali BEYTUR, İbrahim TOPÇU

Bölüm 81
Alt Üriner Sistem Laparoskopik Cerrahileri 975
Enis Mert YORULMAZ, Yiğit AKIN

Bölüm 82
Robotik Böbrek Cerrahisi 991
Fuat KIZILAY, Burak TURNA

Bölüm 83
Robotik Sistoprostatektomi ve Üriner Diversiyon 999
Ali Fuat ATMACA

Bölüm 84
Robotik Radikal Prostatektomi 1005
Fatih ALTUNRENDE, Ahmet Semih GÜLESER

Bölüm 85
Laparoskopik ve Robotik Cerrahi Komplikasyonları. 1013
Yaşar ÖZGÖK, Murat ZOR

KISIM 9

PEDİATRİK ÜROLOJİ

Bölüm 86
Enurezis Nokturna. 1025
Yılmaz AKSOY

Bölüm 87
Çocuklarda İşeme Disfonksiyonu. 1035
Yunus KAYALI, M.Selçuk SILAY

Bölüm 88
Hipospadias, Epispadias-Ekstrofi Vezika 1043
Yusuf KASAP, Yaşar ISSI, Rüştü Cankon GERMİYANOĞLU

Bölüm 89
Posterior Üretral Valfler. 1067
Haluk ŞEN

Bölüm 90
Pediatrik Üroloji-Megaüreter ve Üreterosel 1079
Numan BAYDİLLİ, Deniz DEMİRCİ

Bölüm 91
Üreteropelvik Bileşke Darlığı 1099
Yaşar ISSI, Cemal BİLİR

Bölüm 92
Renal/Üreter ve Toplayıcı Sistem Anomalileri 1107
Gökçe KARLI, Özay ÖZGÜR, Kaya HORASANLI

Bölüm 93
İnmemiş Testis (Kriptorşidizm) 1121
Orhan KOCA, M. İhsan KARAMAN

Bölüm 94
Testis Torsiyonu 1129
İsmail YAĞMUR, Halil ÇİFTÇİ

Bölüm 95
Vezikoüreteral Reflü 1137
Aykut AKINCI, Tarkan SOYGÜR

Bölüm 96
İnterseks (Cinsel Gelişim Kusurları) 1147
Hasan Anıl KURT, Ahmet Reşit ERSAY

KISIM 10

KBY ve RENAL TRANSPLANTASYON

Bölüm 97
Kronik Böbrek Hastalığı ve Diyaliz 1161
Erol DEMİR, Aydın TÜRKMEN

Bölüm 98
Renal Transplantasyon Endikasyonları ve Hasta Hazırlığı 1169
Sedat TAŞTEMUR, Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU

Bölüm 99
Renal Transplantasyon - Cerrahi Teknik 1181
Hasan Anıl KURT, Cabir ALAN

Bölüm 100
Böbrek Naklinin Cerrahi Komplikasyonları ve Komplikasyonların Yönetimi 1189
Eren CENGİZ, Ahmet Semih GÜLESER, Mert Ali KARADAĞ

KISIM 11

ÜROLOJİK ENFEKSİYONLAR

Bölüm 101
Üriner Sistemin Nonspesifik Enfeksiyonları 1197
Öner ODABAŞ, Serkan DOĞAN

Bölüm 102
Ürogenital Sistemin Spesifik Enfeksiyonları 1217
Mehmet AKTAŞ, Mansur DAĞGÜLLİ

Bölüm 103
Üretrit / Epididimoorşit 1231
Ali ÇİFT, Ali AYYILDIZ

Bölüm 104
Akut ve Kronik Prostatitler 1243
Fikret ERDEMİR

Bölüm 105
Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar 1275
Uğur ÖZTÜRK, Mustafa AYDIN, Mustafa Kemal ATİLLA

Bölüm 106
Ürosepsis 1289
Nezih TAMKAÇ, Sefa Burak PORGALI, Sadık GÖRÜR

KISIM 12

ADRENAL HASTALIKLAR

Bölüm 107
Adrenal Fizyoloji/Artmış ve Azalmış Adrenal Fonksiyon 1301
Cem SULU, Pınar KADIOĞLU

Bölüm 108
Adrenal Lezyonların Değerlendirilmesi 1313
Ali YILDIZ, Murat ARSLAN

Bölüm 109
Benign ve Malign Adrenal Tümörlerinde Cerrahi Tedavi 1319
Mehmet Çağatay ÇİÇEK, İsmet YAVAŞCAOĞLU

KISIM 13

ÜROLOJİDE MEDİKOLEGAL PROBLEMLER VE ÇÖZÜMLERİ

Bölüm 110
Cerrahi Branşlarda Aydınlatılmış Onam 1335
T. Ahmet SEREL, Güneş SEREL

Bölüm 111
Tıbbi Müdahalede Malpraktis, Komplikasyon ve Kusur Kavramları 1341
Ahmet SEREL, Güneş SEREL

Bölüm 112
Laparoskopik Cerrahide Yeni Görüntüleme Sistemleri (4K, 3D, NBI, PDD, IMAGE 1S) ve Yeni Robotik Sistemler 1347
Atınç TOZSİN, Hakan AKDERE, Ali Serdar GÖZEN

Bölüm 113
Ürolojide 3 Boyutlu Baskı ve Simülasyon 1361
Serkan ÖZCAN, Emre HURİ

Bölüm 114
Ürolojide Yapay Zeka 1371
Ahmet SEREL

Yazarlar*

Op. Dr. Onur AÇIKGÖZ
Pendik Devlet Hastanesi, Üroloji Bölümü

Prof. Dr. Şenol ADANUR
Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Naziye AK
Yozgat Şehir Hastanesi Dahiliye Kliniği

Prof. Dr. Erdem AKBAY
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Hakan AKDERE
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Bülent AKDUMAN
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yiğit AKIN
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Arş. Gör. Dr. Aykut AKINCI
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı,
Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

Prof. Dr. Yılmaz AKSOY
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı Başkanı

Op. Dr. Mehmet AKTAŞ
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Tevfik AKTOZ
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Cabir ALAN
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Barış ALTAY
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Fatih ALTUNRENDE
Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

Arş. Gör. Dr. Emre ARI
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Serdar ARISAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Etfal
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Doç. Dr. Muhammet ARSLAN
Denizli Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Murat ARSLAN
İstanbul Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

*Soyadı Sıralamasına Göre

Op. Dr. Mustafa ATAK
Üroloji Uzmanı

Prof. Dr. Ali ATAN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Erhan ATEŞ
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mutlu ATEŞ
SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Gökhan ATIŞ
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Kemal ATİLLA
SBÜ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Ali Fuat ATMACA
Memorial Ankara Hastanesi
Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Memduh AYDIN
İstanbul Taksim Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Mustafa AYDIN
SBÜ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Arş. Gör. Dr. Reşat AYDIN
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Hasan Rıza AYDIN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Trabzon Kanuni ve Eğitim Araştırma
Hastanesi, Üroloji Kliniği

Op. Dr. Ali AYRANCI
SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Op. Dr. Cuma AYTEKİN
Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ali AYYILDIZ
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mert BAŞARAN
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Muharrem BATURU
İzmir Özel Egepol Hastanesi Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Numan BAYDİLLİ
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Ana Bilim Dalı
Çocuk Üroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ömer BAYRAK
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Selahattin BEDİR
SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Ali BEYTUR
Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Fatih BIÇAKLIOĞLU
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Kanuni
ve Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Cemal BİLİR
İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Alper BİTKİN
SBU Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Murat BOZLU
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Halil Lütfi CANAT
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği

Op. Dr. Ender CAYLAN
Antalya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Arş. Gör. Dr. Eren CENGİZ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Burhan COŞKUN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Murat ÇAKAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara

Op. Dr. Cengiz ÇANAKÇI
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Selahittin ÇAYAN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Gökhan ÇEVİK
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Resul ÇİÇEK
Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Mehmet Çağatay ÇİÇEK
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ali ÇİFT
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Seyfettin ÇİFTÇİ
Özel Kocaeli Hastanesi, Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Halil ÇİFTÇİ
Şanlıurfa Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Hacı İbrahim ÇİMEN
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Melih ÇULHA
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mansur DAĞGÜLLİ
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ayhan DALKILIÇ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Op. Dr. Erol DEMİR
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Op. Dr. Özay DEMİRAY
Giresun Üniversitesi Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği,

Prof. Dr. Deniz DEMİRCİ
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı Çocuk Üroloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Ş. Oğuz DEMİRDÖĞEN
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Hüseyin Cihan DEMİREL
İstanbul Aydın Üniversitesi VM Medical Park Florya Hastanesi Üroloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Erhan DEMİRELLİ
Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet Kutlu DEMİRKOL
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Murat DİNÇER
SBÜ İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Serkan DOĞAN
İstanbul Acıbadem Ataşehir Hastanesi Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Murat DURSUN
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ozan EFESOY
Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Akif ERBİN
İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Fikret ERDEMİR
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Arş. Gör. Dr. Rifat Burak ERGÜL
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Osman ERGÜN
Konya Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Op. Dr. Kasım Emre ERGÜN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Bahadır ERMEÇ
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Op. Dr. Tolga EROĞLU
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Muzaffer EROĞLU
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Haluk EROL
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Esin Merve EROL KOÇ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Prof. Dr. Ahmet Reşit ERSAY
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sakıp ERTURHAN
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Bilal ERYILDIRIM
SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi
Üroloji Kliniği

Dr. Öğ. Üyesi Mehmet EZER
Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. İlhan GEÇİT
Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Rüştü Cankon GERMİYANOĞLU
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji ve Çocuk Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gökhan GÖKÇE
Medicana Sivas Hastanesi Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Hasan Nedim Göksel GÖKTUĞ
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi

Op.Dr. Serkan GÖNÜLTAŞ
İstanbul Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Sadık GÖRÜR
Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi
Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ali Serdar GÖZEN
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Semih GÜLESER
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Kayseri Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Zafer Gökhan GÜRBÜZ
Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Arş. Gör. Dr. Emin GÜRTAN
Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Ahmet GÜZEL
Aydın Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Özer GÜZEL
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir
Hastanesi Üroloji Kliniği

Arş. Gör. Dr. İbrahim HACİBEY
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Hamidiye Tıp Fakültesi Üroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Kaya HORASANLI
SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Prof. Dr. Emre HURİ
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Yaşar ISSI
İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Levent IŞIKAY
Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yusuf Özlem İLBEY
İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Abdullah İLKTAÇ
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Turgay KAÇAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık
Uygulama Araştırma Merkezi, Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Mustafa KADIHASANOĞLU
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa
Tıp Fakültesi, Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Androloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Pınar KADIOĞLU
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, Endokrinoloji, Metabolizma
ve Diyabet Bilim Dalı

Doç. Dr. Senad KALKAN
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Arif KALKANLI
İstanbul Taksim Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Üroloji Kliniği

Arş. Gör. Dr. Hakan KARACA
SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Mert Ali KARADAĞ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Kayseri Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ahmet KARAKEÇİ
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. M. İhsan KARAMAN
Medistate Kavacık Hastanesi Üroloji Kliniği,
İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Op. Dr. Gökçe KARLI
SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Op. Dr. Yusuf KASAP
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir
Hastanesi Üroloji Kliniği

Op. Dr. Yunus KAYALI
Sakarya Yenikent Devlet Hastanesi,
Üroloji Kliniği

Op. Dr. Hakan Görkem KAZICI
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp
Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Şahin KILIÇ
SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Hakan KILIÇARSLAN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Fuat KIZILAY
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Orhan KOCA
Medistate Kavacık Hastanesi Üroloji Kliniği,
Beykoz Üniversitesi MYÜ

Dr. Öğr. Üyesi Erdem KOÇ
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Alim KOŞAR
Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Hasan Anıl KURT
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi,
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Eyüp Veli KÜÇÜK
SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Ahmet Yaser MÜSLÜMANOĞLU
SBÜ Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Öner ODABAŞ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Ural OĞUZ
Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Taylan OKSAY
Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. İrfan ORHAN
Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Androloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Mazhar ORTAÇ
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Halil Ferat ÖNCEL
SBÜ Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Doç. Dr. Kadir ÖNEM
Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. İsa ÖZBEY
Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Serkan ÖZCAN
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Harun ÖZDEMİR
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Eriz ÖZDEN

Prof. Dr. Cüneyt ÖZDEN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Yaşar ÖZGÖK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Berat Cem ÖZGÜR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, Üroloji Kliniği

Op. Dr. Özay ÖZGÜR
SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Doç. Dr. Fatih ÖZKAYA
Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Yusuf ÖZLÜLERDEN
Denizli Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Metin ÖZTÜRK
İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Sefa Alperen ÖZTÜRK
Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ahmet ÖZTÜRK
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Uğur ÖZTÜRK
SBÜ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Arş. Gör. Dr. Filip PASLANMAZ
SBÜ Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Eyyup Sabri PELİT
Şanlıurfa Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Necip PİRİNÇÇİ
Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Arş. Gör. Dr. Sefa Burak PORGALI
Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sefa RESİM
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hasan Salih SAĞLAM
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Fatih SANDIKÇI
Artvin Hopa Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Kemal SARICA
Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Ömer SARILAR
İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Op. Dr. Barış SAYLAM
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. İlker SEÇKİNER
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Bülent SEMERCİ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Av. Prof. Dr. T. Ahmet SEREL
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Sağlık Hukuku Yüksek Lisans

Msci, Av. Güneş SEREL
Ankara Barosu

Prof. Dr. M.Selçuk SILAY
Memorial İstanbul Bahçelievler Hastanesi, Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Tarkan SOYGÜR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

Prof. Dr. Sedat SOYUPEK
Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet Giray SÖNMEZ
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Cem SULU
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet Bilim Dalı

Doç. Dr. Tufan SÜELÖZGEN
İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Op. Dr. Yusuf ŞAHİN
SBÜ Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Op. Dr. Kamil Gökhan ŞEKER
Liv Hospital Vadistanbul, Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Haluk ŞEN
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Samet ŞENEL
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet TAHRA
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Kerem TAKEN
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Üroloji Kliniği

Op.Dr. Nezih TAMKAÇ
Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Hakan Hakkı TAŞKAPU
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Arş. Gör. Mehmet Şakir TAŞPINAR
Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Sedat TAŞTEMUR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Mesut TEK
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Emre TOKUÇ
İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Op. Dr. İbrahim TOPÇU
Cizre Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Murat TOPÇUOĞLU
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi EAH Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Bahadır TOPUZ
SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Arş. Gör. Dr. Atınç TOZSİN
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Volkan TUĞCU
İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ömer Levent TUNCAY
Denizli Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Lütfi TUNÇ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Bölümü

Arş. Gör. Dr. Serdar TURAN
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Arş. Gör. Dr. Ömer TURĞUT
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Burak TURNA
Ege Üniversitesi Üroloji Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Arş. Gör. Dr. Semih TÜRK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Cüneyt TÜRKMEN
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Prof. Dr. Aydın TÜRKMEN
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Kadir TÜRKÖLMEZ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina
Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ercüment ULUSOY
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet USLU
Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Faruk USTA
Antalya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayhan VERİT
SBÜ İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve
Araştırma Hastanesi

Op. Dr. Ediz VURUŞKAN
Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi İsmail YAĞMUR
Şanlıurfa Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. İsmet YAVAŞCAOĞLU
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ercan YENİ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

Op. Dr. Ali Kaan YILDIZ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık
Uygulama Araştırma Merkezi, Üroloji Kliniği

Op. Dr. Ali YILDIZ
İstanbul Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Erdal YILMAZ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Kemal YILMAZ
T.C. Sağlık Bakanlığı, Malatya Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Op. Dr. Enis Mert YORULMAZ
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Abdulkadir ZENGİN
Bursa Çekirge Devlet Hastanesi
Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Murat ZOR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

KISIM 1

TEMEL ÜROLOJİK BİLGİLER

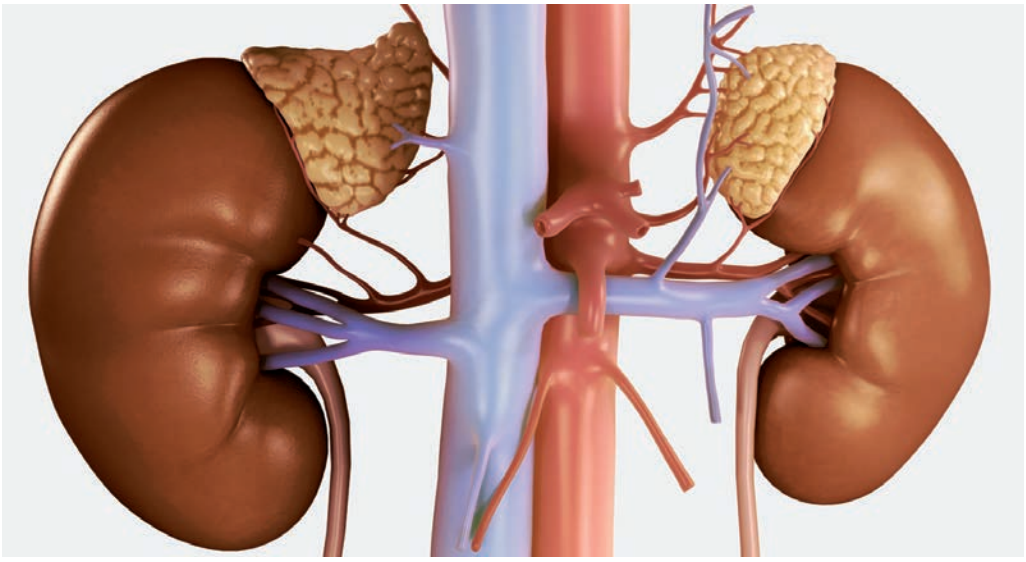
Ürogenital Sistem Anatomisi

Samet ŞENEL, Cüneyt ÖZDEN

1 Bölüm

1. ADRENAL BEZLER

Adrenal bezler, her iki böbreği başlık şeklinde saran endokrin organlardır. Her iki adrenal bezin yerleşimi sağda ve solda değişkenlik gösterir ancak tamamı Gerota fasyası ile kaplıdır. Böbrek üst polünden konnektif bir doku ile ayrılmaktadır. Erişkin adrenal bezler, ortalama 3 cm genişliğe, 5 cm uzunluğa ve 1 cm kalınlığa sahiptir. Her bir adrenal bez, yaklaşık 5 gr ağırlığındadır. Sağ adrenal bez piramit şeklindeyken, sol adrenal bez daha kresentik bir görünümdedir (Şekil 1)



Şekil 1. Adrenal Bez, Böbrek ve Damarları

Komşulukları

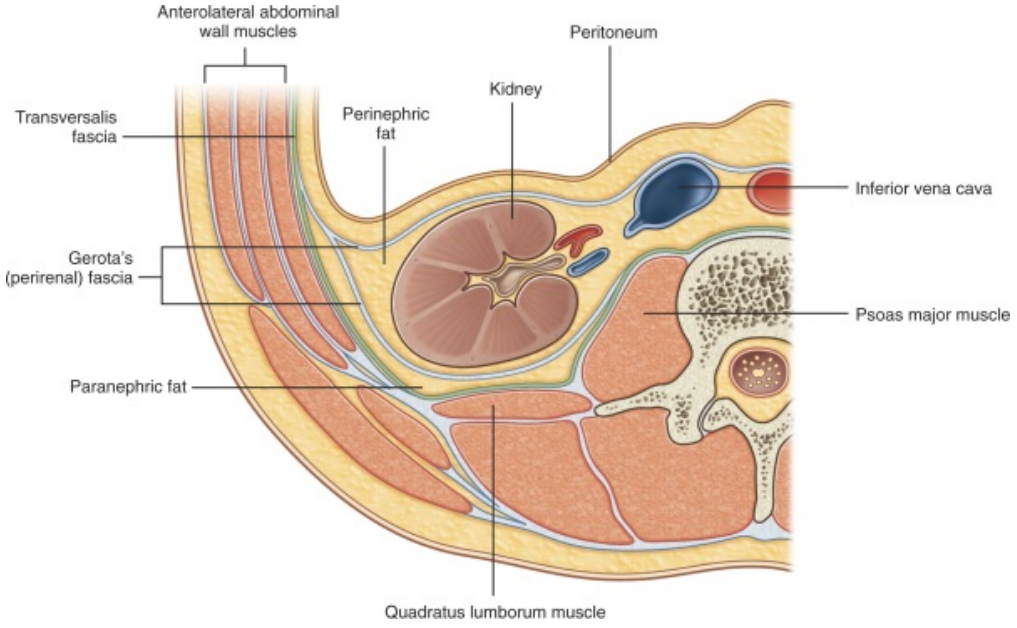
Sağ adrenal bez, retroperitonda daha üste yerleşik ve genellikle böbrek üst polünün kranialindedir. Anterolateralde karaciğer, anteromedialde duodenum ve medialde vena kava inferior (VKİ) ile komşuluk gösterir. Sol adrenal bez ise böbreğin üst pol medialinde yerleşir. Üst ve ön yüzü mide, pankreas kuyruğu ve dalak damarları ile komşudur.

Damarları, Lenfatikleri ve Sinirleri

- **Arterleri:** Adrenal beze gelen 3 arterden inferior frenik arter üst kısmını, aortadan doğrudan çıkan dalı orta kısmını ve ipsilateral renal arterden çıkan dal ise alt kısmını beslemektedir.
- **Venleri:** Sağ adrenal bez, çok kısa bir ven aracılığı ile VKİ'ye boşalırken, sol adrenal ven ise ipsilateral renal vene dökülmektedir.
- **Lenfatikleri:** Adrenal bezlerin lenfatik drenajı, adrenal venleri seyredip paraaortik lenf nodlarına drene olmaktadır.
- **Sinirleri:** Adrenal bezin innervasyonu, otonom sinir sistemi aracılığıyla olmaktadır. Sempatik pregangliyonik lifleri aşağı torasik ve üst lomber hücrelerin aksonlarından oluşur ve medullada kromaffin hücrelere dağılırlar. Parasempatik lifler ise arka vagal trunkusun çölyak dalından gelir.

2. BÖBREKLER

Böbrekler, psoas kası sınırı boyunca uzandıklarından oblik yerleşimlidirler. Karaciğerin konumu gereği sağ böbrek, sola göre daha aşağıda konumlanmıştır. Genellikle



Şekil 2. Böbrek, perinefritik yağ ve gerota fasyası

her bir böbreğin ağırlığı erkeklerde 150 gr ve kadınlarda 135 gr'dır. Vertikal olarak 10-12 cm, transvers olarak 5-7 cm ve anteroposterior olarak 3 cm boyutlarındadır. Sağ böbrek; L1-3 arasında, sol böbrek T12- L3 vertebra arasında uzanır.

Böbrekler içten dışa doğru fibröz kapsül, perirenal yağ dokusu (capsula adiposa), Gerota fasyası (fascia renalis), pararenal yağ dokusu (corpus adiposum pararenale) ile sarılmıştır. Gerota fasyası, perirenal yağ dokusunun dışında yer alır ve adrenal bezi içine alır. Bu yapı böbrek etrafında önemli bir anatomik bariyer oluşturarak böbrek kaynaklı patolojik oluşumları sınırlar. Gerota fasyasının ön ve arka yaprakları böbreğin ön ve arka yüzüne doğru uzanarak böbreğin lateral, medial ve süperiorunda kaynaşırlar. İnferiorda ise, gerota fasyası açık bir alan olarak kalarak üreter ve gonadal damarları içerir (Şekil 2).

Böbreklerin bulunduğu lomber bölge 3 tabakadan oluşur:

- Dış tabaka: M. oblikus eksternus abdominis ve M. latissimus dorsi'den oluşur. Bu kasların çaprazlaşma noktaları arasında, alt kenarını krista iliakanın oluşturduğu trigonum lumbale (Petit üçgeni) yer alır. Burası karın duvarının zayıf noktalarından biridir.
- Orta tabaka: M. oblikus internus abdominis ve m. serratus posterior inferiordan oluşur. Bu tabakada m. serratus posterior inferior, m. sakrospinalis, m. oblikus internus ve 12. kosta arasında tetragonum lumbale (Grynfeltt aralığı) yer alır. Cerrahi sonrası meydana gelen lomber herniler genellikle buradan gelişir.
- İç tabaka: M. transversus abdominis ve transvers fasyadan oluşur.

Komşulukları

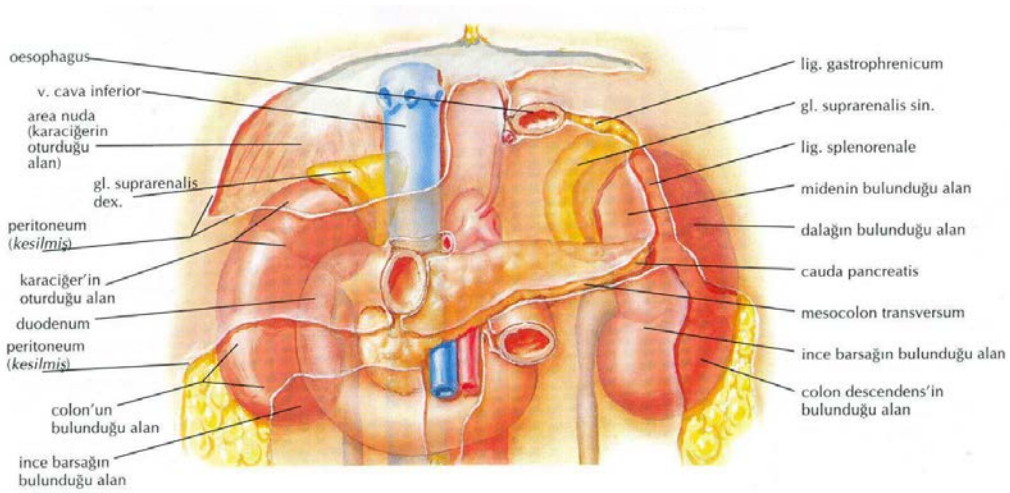
Her iki böbreğin alt üçte ikisi psoas kası boyunca uzanır ve lateralde quadratus lumborum ve transversus abdominis kasının aponörozu bulunur. Kas komşuluklarının böbrek üzerine etkileri iki yönlüdür. İlk olarak, böbreğin alt polü, üst polüne oranla daha lateral ve anterior yerleşimlidir. İkinci olarak, her iki böbreğin medial yüzü yaklaşık 30° açı ile anteriora döner.

Sağ böbrek üst polü karaciğerin karşısında uzanır ve karaciğerden periton reflesiyle ayrılır. Pariyetal periton bağı olan hepatorenal ligament, sağ böbreğin üst polünü karaciğerin posterioruna bağlar. Üst polde ayrıca sağ adrenal bez yer alır. Medial yüzde duodenum, böbreğin medial yüzü ve hiler yapılara yakındır. Alt polün anterior yüzünde ise kolonun hepatik fleksurası yer alır.

Sol böbrek hilumu ve üst polü, superiorda pankreas kuyruğu ve splenik damarlarla sınır oluşturur. Üst polde ayrıca sol adrenal bez ve superolateralde dalak yer alır. Sol böbreği dalağa bağlayan splenorenal ligament, sol böbreğe aşağı doğru aşırı basınç uygulanması sonucu dalak kapsülünde yırtılmalara neden olabilir. Pankreas kuyruğu üzerinde posterior gastrtik duvar, böbreğe uzanabilir. Kaudalde ise böbrek, kolonun splenik fleksurası ile kaplıdır (Şekil 3).

Damarları, Lenfatikleri ve Sinirleri

- **Arterleri:** Renal arterler sıklıkla sağda ve solda aortadan ayrılan tek bir renal arter şeklinde bulunur. Sağ renal arter, aortadan ayrıldıktan sonra VKİ'nin arkasından geçip böbreğe ulaşır ve



Şekil 3. Böbreğin komşulukları

sola göre daha uzundur. Renal arterler, posterior yerleşimli pelvis ile renal ven arasında böbrek pedikülüne girer. Aksesuar renal arter olasılığı % 30'dur. Bu aksesuar arterler alt ya da daha sık olarak üst kutba doğrudan girebilir. Nadiren ve daha sıklıkla ektopik böbreklerde çölyak pleksus, superior mezenterik arter ve iliak arterden aksesuar dallar gelebilir. Alt pole giren aksesuar arterler üreteropelvik bileşkeyi çaprazlayarak bileşkede darlığa neden olabilir. Böbrek pedikülüne ulaşan renal arterler anterior ve posterior dallarına ayrılır. Bu arterden çıkan segmenter arterler böbreği apikal, anterosüperior, anteroposterior, inferior ve posterior olmak üzere 5 vasküler bölüme ayırır. Segmental arterler arasında anastomoz olmadığından (end-arter) bu segmentte meydana gelen bir obstrüksiyon, infarktüse yol açar. Bu segmental dağılım, böbreğin posterolateral bölümünde avasküler bir çizgi oluşturur (Brödel hattı). Ardından segmental arter sırasıyla interlober arter, arkuat arter, interlobüler arter ve nihayet glomerüler kapiller yumağı meydana getiren afferent glomerüler arteriolü oluşturur.

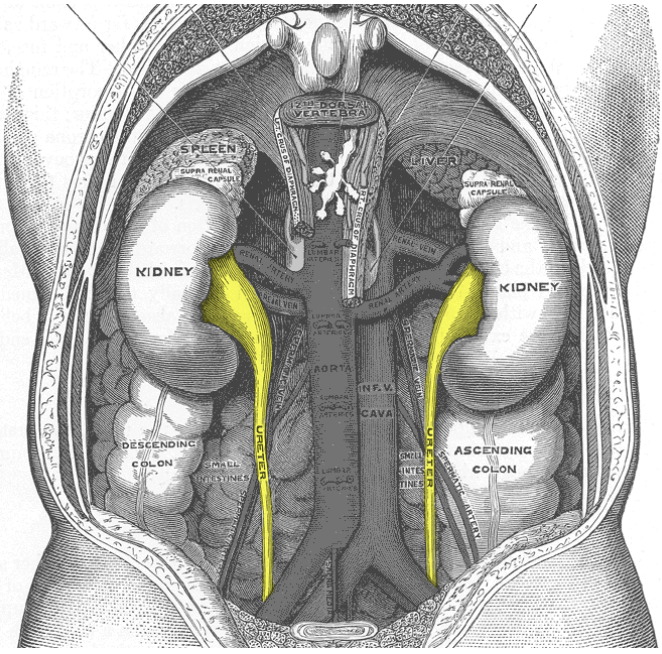
- **Venleri:** Sağ renal ven genellikle daha kısadır ve VKİ'ye doğrudan açılır. Sol renal ven daha uzun olup aortayı önden çaprazlayarak geçer ve VKİ'ye ulaşmadan önce adrenal ven, lomber ven ve gonadal veni toplar. Renal ven, renal arterin hemen önüne yerleşse de bu pozisyon arterin konumuna göre 1-2 cm superiorda veya inferiorda yer alabilir.
- **Lenfatikleri:** Lenfatik drenaj solda primer olarak lateral paraaortik lenf nodlarına olurken, sağda sağ interaortokaval ve sağ parakaval lenf nodlarına olur.
- **Sinirleri:** Böbreğin sinirleri renal pleksustan gelir ve renal parankim içindeki böbrek damarlarına eşlik eder.

3. ÜRETERLER

Üreterler, renal pelvisin tübüler bir uzantısı olup 28-30 cm uzunluktadır. İliak damarlara kadar olan abdominal kısım ve iliak damarlardan mesaneye kadar uzanan pelvik kısım olmak üzere 2 kısımdan oluşur. Üreterler posterior periton ile örtülü olup inferiorda posterior peritona sıkıca bağlanır ve trigonu oluşturmak üzere Waldeyer halkası ile birleşir. Üreterin çapı standart olmayıp 3 darlık konumu içerir. Bunlardan birincisi üreteropelvik bileşke (2mm = 6Fr)'dir. Bu bölge anatomik olarak en dar yeri olmakla birlikte genişleyebilir özelliktedir. Üreteropelvik bileşkenin altındaki yaklaşık 12-16 cm'lik segment, üreterin en geniş yeridir (10mm = 30fr). İkinci darlık konumu, iliak damarları çaprazladığı yerdir (4mm = 12 Fr). Bu seviyeden itibaren üreter çapı yaklaşık 5-6 mm olarak devam eder. Üçüncü darlık konumu ise intramural segmenttir (3-4 mm = 9-12 Fr). Üçüncü darlık konumu, üreterin en zor dilate olan segmenti olup, fizyolojik olarak en dar yeridir.

Komşulukları

Üreter, renal arter ve venin arkasından geçtiği üreteropelvik bileşkeden başlar. Ardından inferiora psoas kasının ön kenarı boyunca ilerler. Anteriorda sağ üreter çıkan kolon, çekum, kolonik mezenter ve apendiks ile komşudur. Sol üreter ise inen kolon, sigmoid kolon ve bunların mezenterleri ile yakın ilişkilidir. Üreter, proksimal üçte birlik kısımda godanal damarlar tarafından çaprazlanır. Pelvise girerken ise iliak damarları önden çaprazlar (Şekil 4).



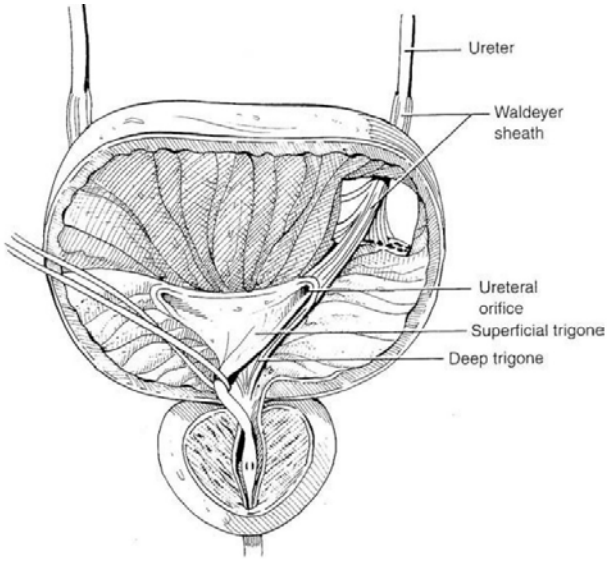
Şekil 4. Üreter ve komşulukları.

Damarları, Lenfatikleri ve Sinirleri

- **Arterleri:** Abdominal üreter renal arter, abdominal aorta ve common iliak arter ile beslenirlen pelvik üreterin beslenmesi common iliak arter, internal iliak arter ve vezikal arter dalları aracılığı ile olur.
- **Venleri:** Venöz drenaj, arteryel sisteme komşu olarak seyreder.
- **Lenfatikleri:** Üst üreter ve renal pelvisin lenfatik drenajı ipsilateral böbrek ile aynıdır. Abdomende sol paraaortik lenf nodları, sol üreter için primer drenaj sahası iken sağ üreter bu düzeyde sağ parakaval ve interaortokaval lenf nodlarına drene olur. Pelviste ise üreteral lenfatik drenaj internal, eksternal ve common iliak lenf nodlarına olur.
- **Sinirleri:** Üreteral peristaltizm minör kalikslerde lokalize olan pacemaker alanından başlar. Üst üriner sistemdeki mukozal iritasyon, nosiseptörleri stimüle eder. Sinyal sempatik sinirler ile taşınır ve bu liflerin dağılımına subkostal, iliohipogastrik, ilioinguinal ve/veya genitofemoral sinirler aracılığı ile direkt ya da yansıyan ağrı meydana gelir. Böylece yan ağrısı, inguinal ağrı veya skrotal (labial) ağrı hissedilebilir.

4. MESANE

Mesane idrar için rezervuar görevi gören, tepesi anterior ve superiorda, tabanı posterior ve inferiorda olan üçgen piramit şeklinde, içi boş kaslı bir organdır. Mesane apeks, kubbe, taban, lateral duvarlar ve mesane boynundan meydana gelir. Üreterler mesaneye posteroinferior yönde birbirlerinden yaklaşık 5 cm uzaklıkta olacak şekilde oblik girerler. Üreterlerin mesaneye girdiği alanda üreterler arası kabarıntının en uç noktalarında bulunan orifislerin ise birbirine olan uzaklığı 2.5 cm'dir. Bu kabartı ile mesane boynu arasındaki alana trigon denir (Şekil 5).



Şekil 5. Mesanenin anterior görüntüsü, trigon ve üreterin mesaneye giriş kısmı.

Yetişkin mesanesi yaklaşık 500 cc'lik kapasiteye sahiptir. Mesanenin duvarı yaklaşık 2-3 mm kalınlığında olup mesane doldukça bu kalınlık azalmaktadır. Yetişkin mesanesi boşken simfisiz pubisin arkasında, büyük ölçüde pelvik bir organ olarak bulunur. Çocuklarda daha yukarıya lokalizedir. Dolu haldeyken simfisiz pubisin üzerine yükselir ve palpe edilebilir. İdrar retansiyonu durumunda inspeksiyonla görünür hale gelebilir.

Urakus, mesaneyi ön karın duvarına asan körelmiş fibröz bir banttır. Mesane kasının urakusun yapıştığı noktada nispeten zayıf olması, bu bölgede divertikül oluşumu için zemin hazırlar. Mesanenin superior yüzeyi periton ile kaplıdır. Mesane anteroinferior ve lateralde retropubik, perivezikal yağ ve gevşek bağ dokusu ile pelvik yan duvardan ayrılmıştır. Bu potansiyel boşluğa Retzius boşluğu adı verilmektedir. Bu potansiyel boşluğa transvers fasya kesilerek önden girilebilir. Kadında mesanenin superior yüzeyindeki periton, vezikouterin poşu oluşturmak üzere uterusun üzerine atlar ve arkaya doğru uterusun üzerinden devam eder.

Komşulukları

Erkeklerde mesane posteriorunda seminal veziküller, vaz deferensler ve rektum yer alır. Bu düzeyde rektum ile aralarında rektovezikal fasya (Denonviller fasyası) yer alır. Kadınlarda mesane ile rektum arasına uterus ve vajen yerleşmiştir. Kubbe ve arka yüzeyleri periton ile kaplı olduğundan bu bölgede mesane, ince barsak ve sigmoid kolon ile yakın ilişkilidir. Kadınlarda ise uterus ve ince barsaklar ile komşudur. Mesanenin her iki inferolateral yüzeyi obturator interna ve levator ani kası ile komşuluk gösterir. Mesanenin en distal parçası olan mesane boynu erkeklerde prostat glandı ile birleşir.

Damarları, Lenfatikleri ve Sinirleri

- **Arterleri:** Mesanenin kanlanması internal iliak arterden (hipogastrik arter) sağlanır. Bu arterin dalları olan superior vezikal arter mesanenin üst ve orta bölümünün, inferior vezikal arter mesane tabanı, seminal veziküller ve prostatın beslenmesini sağlar. Ayrıca obturator ve inferior gluteal arterlerden mesaneye küçük dallar gelir. Kadınlarda uterin ve vajinal arterlerden de bu bölgeye küçük dallar gelir.
- **Venleri:** Mesanenin venleri vena iliaka internaya drene olur.
- **Lenfatikleri:** Mesanenin üst kısmında çıkan lenf damarları eksternal iliak, alt kısmında çıkanlar ise internal iliak lenf nodlarına drene olurken, mesane boynundan çıkanlar ise sakral veya common iliak lenf nodlarına drene olurlar.
- **Sinirleri:** Mesane hem sempatik hem de parasempatik sinirlerden uyarı alır. Sempatik lifler T11-12 ve L1-2 sinirlerinden köken alır. Parasempatik sinirler S2-4 segmentlerinden kaynaklanır. Sempatik sinirler mesanenin ağrı, dokunma, ısı hissini taşırken parasempatik lifler muskularis propriadaki kas lifleri ile ilişkili olup gerilme ve dolgunluk hissini taşırlar.

5. PROSTAT

Prostat, mesanenin hemen alt bölümünde bulunan fibromüsküler ve glandüler yapıya sahip konik şekilli bir organdır. Normal prostat ortalama 18 gr ağırlığına sahiptir. Transvers olarak 35 mm, vertikal ve anteroposterior eksenlerde 25 mm uzunluğundadır. Prostat posteriorunda giren ejakülatuvar kanallar posterior üretraya çizgili eksternal sfinkterin hemen proksimalinde açılır. Bu açılma alanına verumontanum adı verilir. Prostatın içinden geçen üretraya prostatik üretra denir. Prostat bezi içerisinde esas olarak mesane kaslarından kaynaklanan düz kas sistemi bulunur. Bu kas yapılanması erkeklerde posterior üretranın istemsiz sfinkterini oluşturur.

Prostat bölümlerinin sınıflandırılması lober ve bölgesel sınıflandırma olmak üzere 2 şekilde yapılır. Prostat, lober sınıflandırmada anterior lob, posteorior lob, median lob ve 2 adet lateral lob olmak üzere 5 kısımdan oluşur. Bu sınıflandırma genellikle sistoüretroskopideki tanımlamada kullanılır. Bölgesel sınıflandırma ise embriyolojik gelişim baz alınarak yapılmaktadır. Buna göre prostat, transizyonel zon, santral zon, periferal zon ve anterior fibromüsküler stroma olmak üzere 4 bölgeye ayrılmıştır:

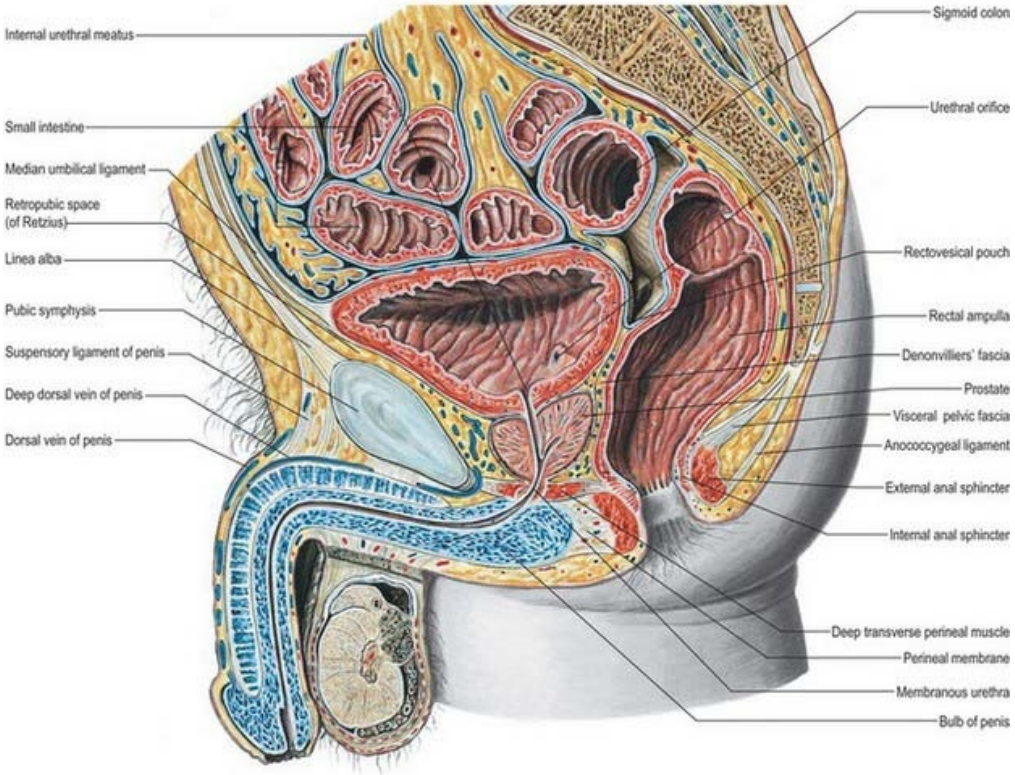
- Transizyonel zon: Distal ve proksimal üretranın birleşim yerinde, üretranın hemen çevresinde yer alan küçük bir glandüler alandır. Tüm prostatın % 5'inden azını oluşturur. Benign prostat hiperplazisi bu zondan kaynaklanır.
- Santral zon: Glandüler yapılardan oluşur ve veromontanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşiktir.
- Periferal zon: Prostatın glandüler yapılarını içeren en büyük bölümüdür. Prostat kanserlerinin % 70'i bu alandan gelişir.
- Anterior fibromüsküler stroma: Prostatın yaklaşık üçte biri bu stromadan oluşur. Detrüsor kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tümüyle kaplar.

Komşulukları

Prostat, simfisiz pubisin arkasında yer alır. Anteriorda, 2 adet puboprostatik ligamentler prostatı simfisiz pubise bağlarken inferiorda ürogenital diyafram ile desteklenir. Posterosuperiorunda vaz deferensler ve seminal veziküller ile komşudur. Posterior yüzde Douglas çıkmazının serozal kalıntıları olan ve ürogenital diyaframa kadar uzanan Denonviller fasyasının 2 katmanıyla rektumdan ayrılır. Prostatın anterior ve anterolateral yüzeylerinde kapsül, endopelvik fasyanın visseral uzantısı ile karışır. Laterallerde, m. levator ani kası yer alır ve endopelvik fasya ile direkt ilişkilidir (Şekil 6).

Damarları, Lenfatikleri ve Sinirleri

➢ **Arterleri:** Arteryel dolaşım temelde inferior vezikal arterden olur. Beze yaklaştığında bu arter 2 ana dala ayrılır. Birincisi üretral arterlerdir ve prostatovezikal bileşkeyi posterolateralde penetre ederek prostat içine dağılırlar. Mesane boynunda saat 4 ve 8 seviyesinde yer almaları, TUR-P operasyonlarında bulunamayan kanama odaklarının tespiti açısından önemlidir. İkinci dal ise kapsüler arterlerdir ve bunlar sinir lifleri ile birlikte prostatın posterolateralinde yeralan nö-



Şekil 6. Prostat bezi ve komşulukları.

rovasküler demetin yapısına katılırlar ve prostatı dik açıyla delerek stromanın retiküler bantları ile paralel seyrederler.

- **Venleri:** Prostat venleri, derin dorsal penis veni ve internal iliak (hipogastrik) venlerle bağlantıları olan periprostatik pleksusa boşalır.
- **Lenfatikleri:** Lenfatik drenaj, primer olarak obturator, internal iliak, eksternal iliak, sakral ve vezikal lenf nodlarıdır.
- **Sinirleri:** Pelvik pleksustan gelen sempatik ve parasempatik inervasyon prostata kavernöz sinirler aracılığı ile gelir. Sempatik lifler, kapsülün ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonuna neden olur. Alfa-1 adrenerjik blokaj, benign prostat obstrüksiyonu olan erkeklerde bu kontraksiyonu azaltalarak tedavide kullanılır.

6. ÜRETRA

Mesane boynundaki başlangıcı olan ostium üretra internumdan, glans penisin ucundaki ostium üretra eksternuma kadar olan üretra yaklaşık 18-20 cm uzunluğundadır. En dar yerinde çapı yaklaşık 6 mm olan üretra, normalde kapalıdır ancak işeme ve ejakülasyon sırasında açılır. Kadın üretrası, mesane boynundan başlayıp, simfisiz pubisin posteroinferiorundan geçerek vulvada

sonlanan 3-4 cm uzunluğunda bir kanaldır. Kadın üretrasının, pelvik, membranöz ve perineal bölümleri vardır. Erkek üretrası 4 bölümde incelenir:

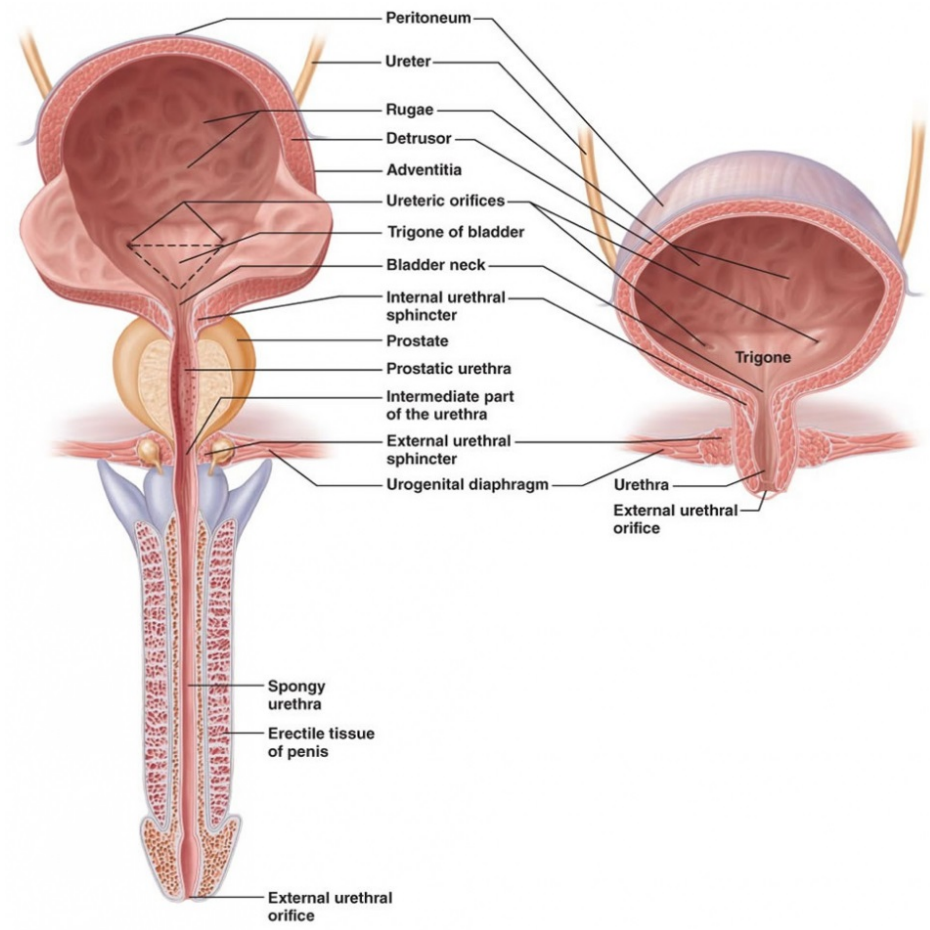
- Preprostatik üretra: 1-1.5 cm'lik ilk bölümdür. Vertikal olarak prostatın üst yüzüne kadar uzanır. Mesane boynunu ve üretranın preprostatik bölümünü çevreleyen düz kas demetleri internal sfinkteri oluşturur. Bu sfinkter, noradrenerjik sempatik sinirlerle zengin biçimde donatılmıştır.
- Prostatik üretra: 3-4 cm uzunluğundadır. Üretranın en geniş bölümüdür. Koronal kesitlerde üretranın bu parçasının arka duvarında orta hatta bulunan kabarcığa verumontanum denilir. Buranın tam ortasında yer alan ve 5-6 mm derinliği olan kör çukura urticulus prostaticus denilir. Kadındaki vajinanın erkekteki karşılığıdır. Utriculus prostaticusun hemen iki yanına ejakülatuvar duktuslar açılır. Her iki yandaki oluklara ise sinüs prostaticus adı verilir ve prostat bezinin kanalcıkları buraya açılır.
- Membranöz üretra: Üretranın en kısa ve en az genişleyebilen parçasıdır. Üretranın, ostium üretra eksternumdan sonraki en dar yeridir. Ürogenital diyaframı kateder. Önde 2 cm, arkada ise 1.2 cm uzunluğundadır. Dışındaki belirgin sirküler seyirli iskelet kası lifleri eksternal üretral sfinkteri oluşturur ve üriner kontinansı sağlamada aktif olarak görev alır.
- Penil üretra: Üretranın en uzun bölümü olup yaklaşık 15 cm uzunluğunda ve 6 mm çapındadır. Penisin korpus spongiozumunun içinde yer alır ve ostium üretra eksternumdan dışarı açılır. Bulbus penis içerisinde yer alan genişlemesine fossa bulbaris, glans penis içerisindeki genişlemesine ise fossa navikularis adı verilir. Bulboüretral bezlerin (Cowper bezleri) kanalları penil üretraya açılır. Penil üretrada farklı boyutlarda küçük çıkmazlar yer alır. Bu çıkmazlara laküna adı verilir ve kateterin yerleştirilmesi sırasında kateter, bu çıkmazlara takılabilir. En büyük laküne, fossa navikulariste bulunan lacuna magnadır (Şekil 7).

Komşulukları

Kadında üretra, vajenin anterior yüzü ile ilişkili olup, periüretral fasya vajinal epitelin hemen altında yer alır. Bu fasya meadan mesane boynuna, yanlarda ise endopelvik fasyaya uzanır. Erkek üretrasında membranöz üretra çizgili üretral sfinkter fiberleri ile çevrilidir. Penil üretra ise korpus spongiozum ile çevrilidir.

Damarları, Lenfatikleri ve Sinirleri

➢ **Arterleri:** Erkekte üretranın preprostatik ve prostatik parçaları inferior vezikal arterden gelen dallar ile beslenir. İnternal pudendal arterden ayrılan penil arter ise korpus spongiozumun arka bölümünü, bulboüretral bezler ve membranöz üretrayı besler. Penil arterin bir dalı olan üretral arter ise üretra çevresinde glans penise kadar ilerler ve penil üretra ile çevresinde erektil dokuları besler. Kadında üretranın arteri, internal pudendal arterden gelen üretral arterdir.



Şekil 7. Erkek ve Kadın Üretrası.

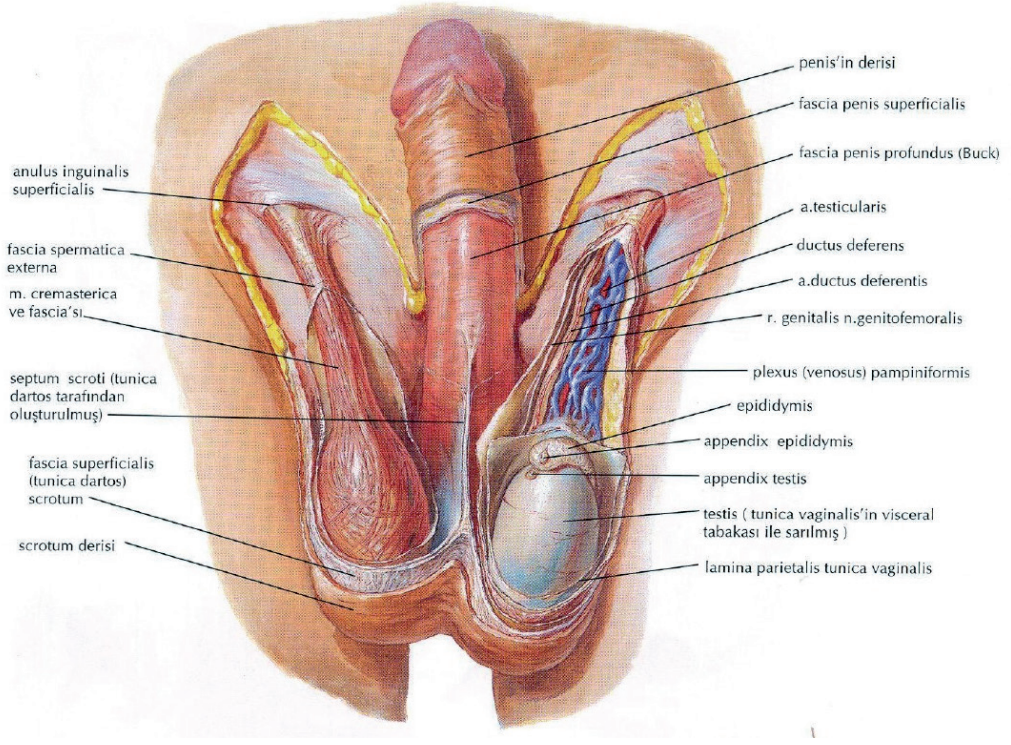
- **Venleri:** Erkekte venöz drenaj, penisin derin dorsal venlerine drene olan emisser venler ile olur. Kadında ise pelvik venöz pleksus üzerinden sağlanır.
- **Lenfatikleri:** Erkekte anterior üretranın lenfatikleri yüzeyel ve derin inguinal lenf nodlarına drene olur. Posterior üretranın lenfatikleri ise obturator, eksternal iliak, internal iliak ve presakral lenf nodlarına drene olur. Kadın üretrasının lenfatik drenajı ise inguinal, subinguinal ve internal iliak lenf nodlarına olur.
- **Sinirleri:** Erkek üretrasını çevreleyen 2 adet sfinkter vardır. İnternal üretral sfinkter, mesane boynunu ve ejakülatuvar duktusların üretraya açılma yerinin proksimalinde kalan üretrayı kontrol eder. Bu sfinkter düz kas liflerinden oluşmuştur ve otonom sinir sistemi ile yönetilir. İstemsiz kontinanstan sorumludur. Eksternal üretral sfinkter

ise membranöz üretrayı sarar. Çizgili kaslardan meydana gelir. S2-4'ten çıkan pudendal sinirin dalları ile inerve olur ve istemli kontinanstan sorumludur. Üretranın mukozası ise üretrobulbar sinir ile inerve edilir. Kadında eksternal sfinkterin inervasyonu pudendal ve pelvik sinirle olurken internal sfinkter parasempatik sinirler ile inerve edilir.

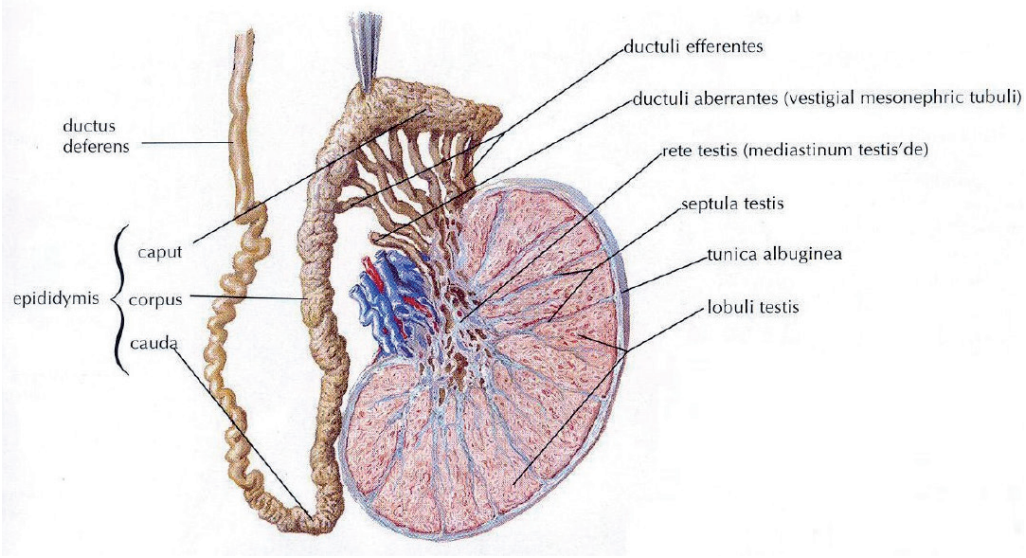
7. TESTİS, EPİDİDİM, SEMİNAL VEZİKÜLLER VE SKROTUM

Testisler, ortalama 32 gr ağırlığında ve 4-5 cm boyunda skrotal organlardır. Testisler bir kapsülle çevrili olup, bu kapsül visseral tunika vajinalis, kollajen ve düz kas lifleri ile tunika albuginea ve tunika vasküloza-dan oluşur. Tunika vajinalis, visseral ve pariyetal olmak üzere 2 yapraktan oluşur. Bu yaprakların arasında sıvı birikmesi hidrosel olarak tanımlanır (Şekil 8).

Tunika albuginea, testisin posterolateralinden içeri doğru girer ve mediastinum testisi oluşturur. Leydig hücreleri, primordiyal germ hücreleri ve sertoli hücreleri tubuli seminiferi concortilerdedir. Bu tüpçükler birleşerek tubuli seminiferi rektileri oluşturur. Septa radiata, mediastenden tunika albugineanın iç yüzeyine, sayıları 200-300 arasında değişen koni şekilli seminifer tübülleri oluşturmak üzere yapışır. Bunlar



Şekil 8. Testis, Penis ve Yapıları.



Şekil 9. Testisin Kısımları.

mediastende rete testisi oluştururlar. Bunlardan 10-20 adet duktuli eferentes çıkar ve epididim kaputuna girerler (Şekil 9).

Epididim kaput, korpus ve kadua epididimis bölümlerinde oluşur. Kaput, testisin üst kutbunda, gövde ve kuyruk ise alt kutbundadır. Duktuli eferentesin epididim kaputunda oluşturduğu lobüller, kıvrımlı duktus epididimisi oluştururlar. Bu kanal, kalınlaşarak duktus deferensi oluşturur. Duktus deferens, 30-40 cm uzunluğunda 2-3 mm çapında bir kanaldır. Epididimde hareketlilik kazanan spermiumların iletiminden sorumludur. Her iki yandan başlayıp skrotumdan yukarı doğru yükselen duktus deferensler, inguinal kanal içerisine girerler. Ardından abdomene dahil olurlar. Pelvis boşluğunda funikulus spermatikustan ayrılan duktus deferens, inferior epigastrik arteri dış yanından, eksternal iliak arter ve veni önden çaprazlayarak minör pelvise girer. Mesaneye ulaşmadan önce üreteri çaprazlar. Mesane arka yüzünde prostat tabanına doğru ilerler ve seminal veziküllerin boşalma kanalı ile birleşerek ejakülatuvar kanalı oluşturur. Funikulus spermatikus içerisinde, duktus deferensin yanı sıra m. kremaster, testiküler arter, pampiniform pleksus, lenfatikler, ilioinguinal sinir ve deferensiyel arter bulunur.

Seminal veziküller, mesane tabanının arkasında yer alan, uzunlukları 4-5 cm, genişlikleri ise 2-3 cm olan kese şeklinde bir çift organdır. Yaptıkları salgılar, spermiumların canlı kalması için gereklidir. Ejakülat volümünün % 50-80'ini oluştururlar. Kanalları duktus deferens ile birleşerek prostatik üretraya boşalırlar.

Skrotum, testis ve spermatik kordu saran kese görünümlü bir organdır. Skrotum tabakaları dıştan içe doğru; cilt, Dartos tabakası (bu tabakadaki kas lifleri genito-

femoral sinir tarafından uyarılarak sktorumda büzülme ve kasılma meydana getirir, sıcak ve soğuk ortamlara göre skrotum içindeki sıcaklık ayarlanmış olur), fasya spermatika eksterna (m. oblikus ekternus abdominisin fasyasından köken alır), m. kremaster (m. oblikus internus abdominisin fasyasından köken alır), fasya spermatika interna (fasya transversalisten köken alır) ve tunika vajinalis (pariyetal peritonun devamı) şeklindedir.

Testisin Damarları ve Lenfatikleri

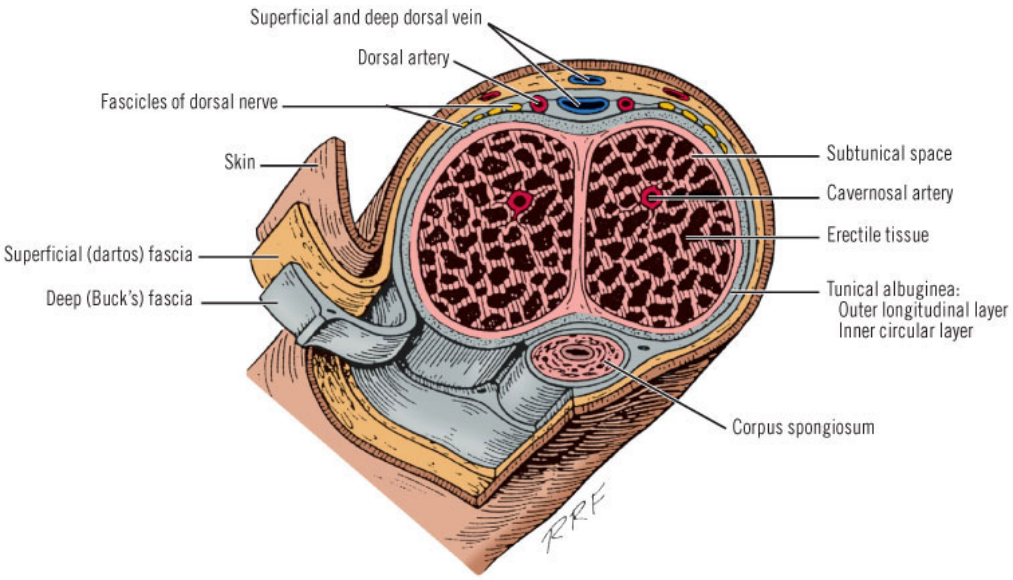
- **Arterleri:** Testislerin arterleri, aorttan, renal arterlerin çıkış yerinin hemen altından doğar. Spermatik kordun içinden geçerek testislere ulaşır. Burada internal iliak arterden çıkan deferensiyel arterlerle anastomoz yapar.
- **Venleri:** Testisin venleri, spermatik kordun içindeki pampiniform pleksusa boşalır. Pampiniform pleksus, internal inguinal halka düzeyinde spermatik veni oluşturur. Sağ spermatik ven, VKİ'ye sağ renal venin hemen altından girer. Sol spermatik ven sol renal vene boşalır.
- **Lenfatikleri:** Testislerin lenfatikleri lomber lenfatiklere drene olur.

7. PENİS

Üç adet sinüzoidal silindir ve onları saran fasya katmanlarından oluşan erektil bir organdır. Glans penis, korpus spongiozum, üretra, korpus kavernozum, bulbospongioz ve iskiokavernoz kaslardan meydana gelir. Distalde birbirine yapışık olan korpus kavernozumlar, simfisiz pubis altında birbirlerinden ayrılarak iki krus oluştururlar. Simfisiz pubis ile korpus kavernozumlar arasında süspansuvar ligament bulunur ve koitus sorasında penisin sabitlenmesini sağlar.

Penis, dıştan içe doğru cilt, Dartos tabakası, Buck fasyası ve tunika albugine tabakalarından oluşur. Penis cildinin altında bulunan Dartos tabakası, alt abdominal duvardaki Scarpa fasyası ve perinedeki Colles fasyasının devamı niteliğindedir. Bu tabaka yüzeyel dorsal ven ve arterleri barındırır. Dartos fasyasının altında penis bütünlüğü açısından oldukça önemli bir katman olan Buck fasyası yer alır. Buck fasyası, altındaki tunika albuginea ile arasında sıkışan derin dorsal ven ve sirkumfleks venlerin sıkışması sonucu venöz dönüş engellenerek ereksiyon sağlanır. Buck fasyasının altında bulunan tunika albuginea, korpus spongiozum ve korpus kavernozumu sarar. Tunika albuginea septaları, korporal tüberkülleri meydana getirir. Korporal tüberküllerin içinde ise sinüzoidal erektil doku yer alır. Tunika albuginea ventrolaterale doğru zayıflar. Cinsel ilişki ile meydana gelen penil fraktürlerin çoğu bu alanda meydana gelir (Şekil 10).

Korpus kavernozumlar, bir septum ile birbirinden ayrılan 2 silindirik cisim şeklindedir. Bu septum, dorsalde pektiniform yapılar aracılığıyla korpus kavernozumlar arasında kan geçişini sağlar. Sinüzoidler, içlerini saran endotel ile nörojenik uyaranları alıp kontraksiyonu sağlar. Korpus spongiozum, penisin ventralinde distal üretrayı sarar. Ereksiyona katkı sağlamaz. Buck fasyası ile korpus kavernozumlardan ayrılır. Glans penis, penisin distal ucunu şapka şeklinde kapatan, damar ve sinirlerden oldukça zengin süngerimsi bir yapı olup, korpus



Şekil 10. Penis tabakaları

spongiozumun huni şeklinde genişlemesi ile oluşur. Koitus ve ejakülasyonda önemli görevler üstlenir.

Damarları, Lenfatikleri ve Sinirleri

- **Arterleri:** Penisin kanlanması internal iliak arterin bir dalı olan internal pudendal arter yoluyla olur. İnternal pudendal arter, perineal minör besleyici dallarını verdikten sonra Alcock kanalından geçerek 4 dala ayrılır. Dorsal penil arter, derin dorsal ven ile dorsal penil sinir arasında, Buck fasyasının altında seyrederek penis cildini ve glans penisi besler. Üretral arter, korpus spongiozumu ve glans penisi, bulber arter ise bulbus ve Cowper bezlerini besler. Ereksiyonda penisin kanlanmasında en önemli arterler kavernozal arterlerdir.
- **Venleri:** Korpus kavernozumun ve spongiozumun emisser venleri dorsalde derin dorsal ven, lateralde sirkumfleks ven ve ventralde periüretral arterlere dökülür. Derin dorsal ven, glans penisin hemen proksimalindeki venöz pleksustan meydana gelir. Buck fasyasının hemen altında ve kısmen içerisinde seyreder. Penisin temel venöz drenaj yolağıdır ve periprostatik pleksusa drene olur.
- **Lenfatikleri:** Penisin lenfatikleri, yüzeyel ve derin inguinal lenf nodları ile iliak lenf nodlarına drene olur.
- **Sinirleri:** Penisin inervasyonu, spinal kord ve periferik gangliyonlardan gelen otonomik ve somatik liflerle sağlanmaktadır. Sempatik ve parasempatik lifler, korpus kavernozum ve korpus spongiozumu inerve eder. Somatik sinirler ise bulbokavernoz ve iskiokavernoz kasla-

rın kontraksiyonunda görev alıp penil duyuyu taşır.

KAYNAKLAR

1. James Kyle Anderson, Jeffrey A. Cadeddu. Surgical anatomy of the retroperitoneum, adrenals, kidneys, and ureters, Campbell-Walsh Urology 10th edition, Alan J. Wein, San Francisco/ USA; 2010. p. 3-32
2. Tanagho EA, Lue TF. Anatomy of genitourinary tract, Smith and Tanagho's General Urology, 19th edition, Jack W. McAninch and Tom F. Lue, USA; 2020. p. 1-17
3. Anafarta K. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. In Temel Üroloji, 4. baskı (Ed K Anafarta). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2011. s. 1-20
4. Demir BT, Gümüşalan Y. Erkekte perine ve üretra anatomisi. In Üretra Darlıklarına Yaklaşım (Ed C Şahin). İstanbul: Türk Üroloji Derneği; 2019. s. 1-11
5. Duran MB. Erkek genital sistem anatomisi. In Erkek ve kadın seksüel fonksiyon bozukluklarına yaklaşım. (Ed Z Canoğulları). Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2020. s. 1-9
6. Kozacıoğlu Z, Gümüş BH. Ereksiyon anatomisi. In Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı (Ed S Resim, A Kadıoğlu). İstanbul: Türk Üroloji Derneği; 2016. s. 25-36
7. Chew S. Liver, kidney and urinary system, http://www.netdoctor.co.uk/author/ 14402/shern-chew/. 2011.
8. Netter FH. Atlas of Human Anatomy, Professional Edition E-Book: including NetterReference. com Access with Full Downloadable Image Bank: Elsevier Health Sciences; 2014.
9. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. The prostate. 1981;2(1):35-49.
10. Gray H. Anatomy of the Human Body1918.
11. Sam D. Graham TEK. Anatomy of The Bladder. Glenn's Urologic Surgery, Seventh Edition. 2010:85-91.
12. Sobotta J. Sobotta atlas de anatomía humana: Ed. Médica Panamericana; 2006.

Ürogenital Sistem Embriyolojisi

Akif ERBİN, Ömer SARILAR

2 Bölüm

Üriner sistem ve genital sistem her ne kadar farklı işlevlere sahip olsalar da embriyolojik ve anatomik olarak özellikle gelişimin erken döneminde birbiriyle çok yakın ilişkilidirler. Tüm ürogenital sistem, embriyonun dorsal vücut duvarında yer alan intermediate mezodermden gelişir (Şekil-1).

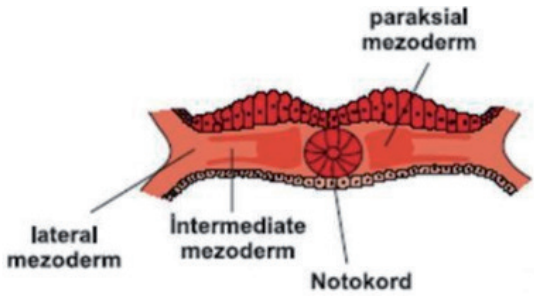
Bu bölümde, ürogenital sistem embriyolojisi üriner sistem (böbrek, mesane, üretra) ve genital sistem (erkek genital yapıların gelişimi, dişi genital yapıların gelişimi) olmak üzere ayrı alt başlıklar ile ve klinik pratiğe ışık tutacak şekilde ele alınacaktır. Bu şekilde doğumsal anomalilerin anatomik ve fonksiyonel sonuçları daha net anlaşılmış olacaktır.

ÜRİNER SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ

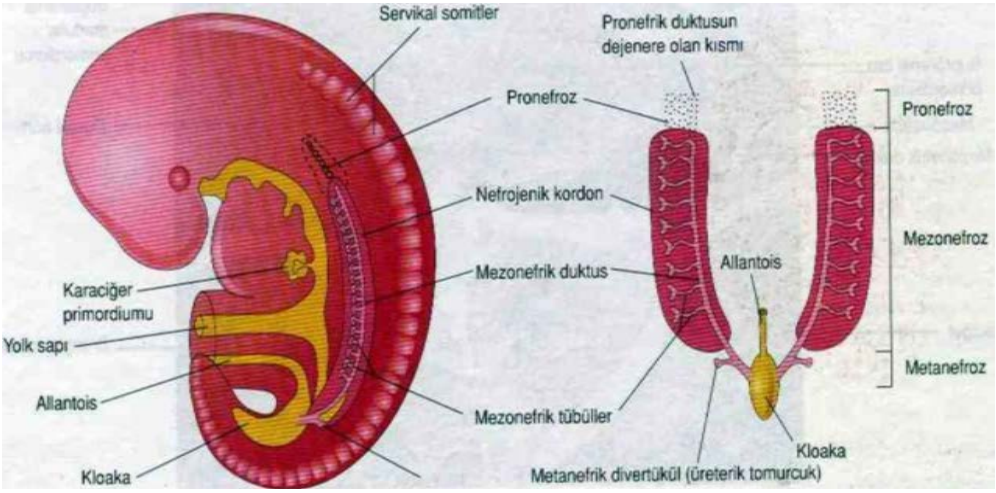
1. BÖBREK GELİŞİMİ

İnsanda fetal dönemde pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere üç farklı böbrek sistemi oluşur (Şekil-2);

- **Pronefroz;** fonksiyonel değildir ve intrautrin dönemde kaybolur.
- **Mezonefroz;** erken intrauterin dönemde kısa bir süre fonksiyon gösterir.



Şekil 1. Ürogenital sistemin köken aldığı intermediate mezoderm



Şekil 2. İntrauterin böbrek sistemleri (pronefroz, mezonefroz, metanefroz)

- **Metanefroz;** kalıcı böbrek sistemidir.

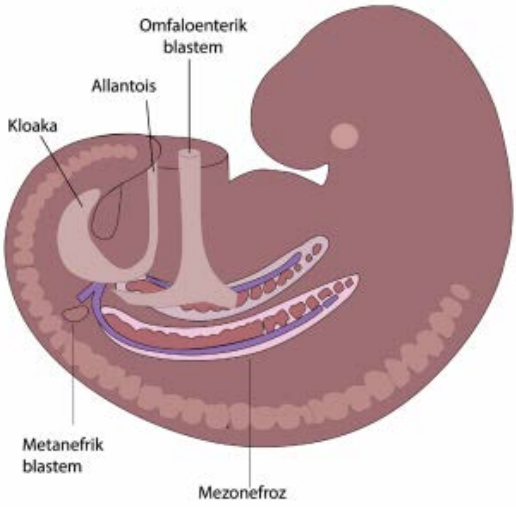
Pronefroz

En erken kaybolan böbrek sistemi olan pronefroz, 3. haftanın sonunda belirir ve 4. haftanın sonunda tamamen kaybolur. Gecici olarak beliren bu yapı fonksiyonel değildir. Pronefroz embriyonun boyun bölgesinde nefrotom denen az sayıda hücre kümesi ve 6-10 çift tübül yapılarından oluşur. Pronefritik tübüller servikal bölgeden aşağıya doğru uzanır ve pronefritik kanallar ile kloakaya açılır. Pronefroza ait yapılar kısa süre içerisinde kaybolmasına rağmen pronefrotik kanalların bir kısmı kalır ve bir sonraki böbrek sisteminde faaliyet gösterirler.

Mezonefroz

Mezonefroz, 4. hafta sonunda pronefrozların gerilemesiyle oluşmaya başlar. Mezonefroz da pronefroz gibi geçicidir; kademeli olarak dejenere olur. Ancak, 4. ile 8. haftalar arasında kalıcı böbrek sistemi oluşuncaya kadar embriyonun 'temel boşaltım organı' olarak görev yapar. İlk olarak, pronefroz gelişiminde olduğu gibi nefrotomlar ve mezonefritik tübüller oluşur. Mezonefritik tübüller medial tarafta çöküntü yaparak yarım daire şeklini alır ve buraya aortadan gelen bir arteryel loop uzanır. Böylelikle mezonefritik tübülün medial tarafında, uç kısımlarında iki tabakalı Bowman kapsülü gelişir. Bunun içerisine giren arterioller de kapiller yumağı oluşturur. Bu sayede ilkel de olsa böbrek cisimciği oluşmuş olur. Mezonefritik tübüllerin dış taraftaki uçları mezonefritik kanallara (Wolf kanalı); bunlar da kloakaya açılırlar. Daha sonraki dönemde ise ürogenital sinuse açılırlar.

Mezonefritik kanallar embriyonun dorsolateral bölümünde nefrojenik kordlara paralel bir çift solid doku yoğunlaşması olarak görülürler (Şekil-3). Dördüncü haftada beliren mezonefroz 8. haftanın sonuna doğru en büyük boyutuna ulaşır ve

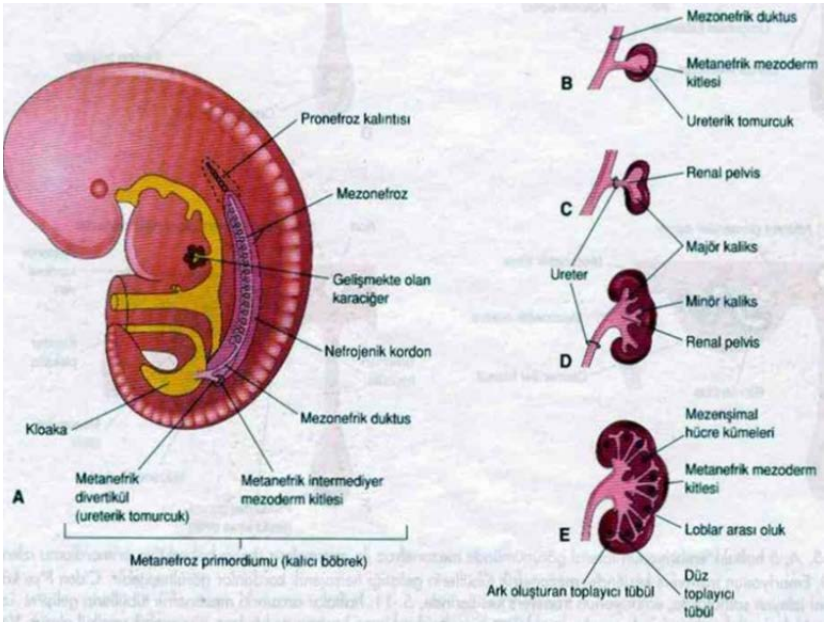


Şekil 3. Mezonefroz yapıları

kademeli olarak gerilemeye başlar. Mezonefrozlar gerilerken metanefroz gelişimine katkı sağlar. Ayrıca mezonefrozların belirli unsurları genital sistemin parçası olarak olgunlaşmış genital sistemde bulunurlar. Mezonefritik kanallardan erkeklerde epididim ve vas deferens gelişir. Dişilerde ise mezonefritik kanalların kalıntıları epoöporon ve paraöporon denilen küçük fonksiyonsuz mezosalfingeal yapıları oluşturur.

Metanefroz (kalıcı böbrek)

Kalıcı böbreklerin erken dönemi olan metanefrozlar, 5. haftanın sonunda belirmeye başlar ve 9. haftada fonksiyonel hale gelir (Şekil-4). İdrar oluşumu intrauterin hayat boyunca devam eder ve amniyon sıvısı ile karışacak şekilde amniyon boşluğuna dökülür. Amniyon sıvısı fetüs tarafından içilerek bağırsaklarca emilir ve atıklar plasenta yolu ile anneye iletilir. Glomerüler filtrasyon fötal hayatın 9. haftasında başlamış olsa da böbreklerin tam anlamıyla fonksiyon görmesi ve filtrasyonunun artması doğumdan sonra gerçekleşir.



Şekil 4. Metanefroz gelişim aşamaları (**A**) ve böbrek iç yapılarının gelişimi (**B-E**)

Metanefroz iki farklı kökenden oluşur;

1. ***Metanefritik divertikül*** (üreterik tomurcuk)
2. ***Metanefritik blastem*** (ara mezodermin metanefritik kitlesi)

Üreterik tomurcuk, mezonefritik kanalın kloakaya yakın bir yerinde dışa doğru oluşan bir divertiküldür. Metanefritik blastem ise nefrojenik kordonun kaudal kısmından köken alır. Üreter tomurcuğu ve metanefritik blastem 4. hafta civarında birbiri ile yakınlaşır. Üreter tomurcuğu yoğunlaşan metanefritik blastemi deler. Üreter tomurcuğundan toplayıcı sistem gelişirken bu yapının metanefritik blastem ile buluşması karşılıklı indüksiyon etkisi yapar ve büyüme daha da hızlanır. Primodrial yapıların uygun şekilde olgunlaşmasında bu indüksiyon etkisi oldukça önemlidir.

- ***Üreter tomurcuğundan*** renal pelvis, kaliksler, toplayıcı tübüller;
- ***Metanefritik blastemden*** ise nefronlar (glemerül, proksimal tübül, Henle kulbu, distal tübül) gelişir.

Nefronlar doğuma kadar oluşmaya devam ederler. Fötal böbrekler lobüle şekildedirler ve bu lobulasyon genelde nefronların büyüyüp çoğaldığı infant döneminde kaybolur. Yenidoğanda yaklaşık iki milyon nefron vardır.

- Üreter tomurcuğunun tek taraflı gelişmemesi '***böbrek agenezisine***'
- Üreter tomurcuğunun metanefritik blastemi yakalayamaması '***displastik böbrek***' anomalisine neden olur.

Böbrek ve üreter anomalileri

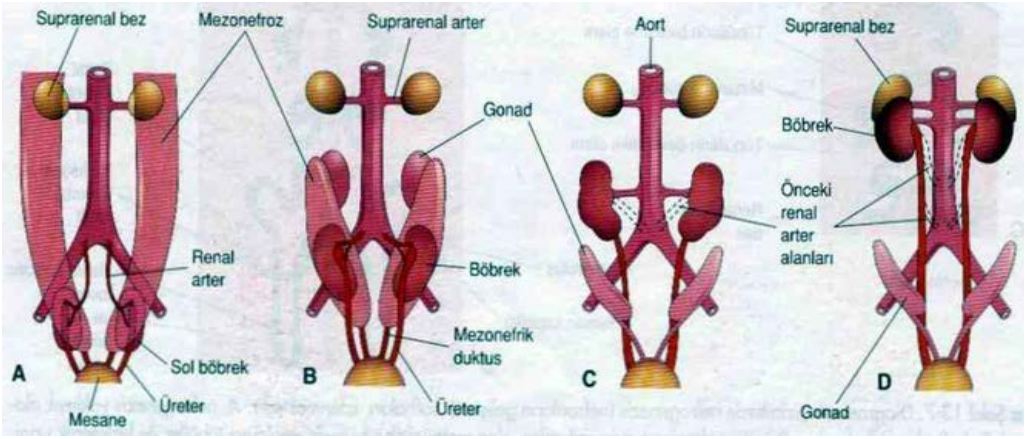
Başlangıçta kalıcı böbrekler sakrumun ön tarafında pelvis içerisine yerleşmişlerdir. Fetüsün kranial kaudal yönde büyümesi ile birlikte böbrekler de kranial yönde hareket ederler. Böbreklerin 6. haftada başlayan bu yukarı yönlü hareketi 9. haftada tamamlanır ve yetişkinlerdeki lokalizasyonuna ulaşırlar. Bu hareket sırasında böbrek rotasyon hareketi de yapar. Böylelikle başlangıçta ventrale bakan hilus 9. haftada mediale doğru 90° rotasyon hareketinin tamamlanması ile anteromediale doğru bakmış olur. Böbrek yukarı doğru hareket ederken daha yüksek seviyelerden gelen aortik dallar ile damarlanır. Bu damarlar böbreği takip etmezler ve dejenere olurlar (Şekil-5). En sonda böbreğin yukarı yönlü hareketi durduğunda üst lomber bölgede oluşan ana arter çiftleri gerçek böbrek arterleri halini alır. Ancak nadiren daha alt seviyedeki arterler dejenere olmaz ve alt kutup arterlerini oluşturmak üzere kalırlar. Bu duruma '***aksesuar arter***' anomalisi denilmektedir.

Anomaliler sıklıkla metanefroz aşamasından kaynaklanır. Bu aşamada;

- Metanefrozların yükselmemesi '***ektopik böbrek***' anomalisine;
- Füzyone olması '***atnalı böbrek***' anomalisine;
- Rotasyon yapmaması '***malrotasyon***' anomalisine neden olur.

Ektopik böbrek anomalisi;

- Böbreklerin birleşik olup olmamasına göre '***füzyonsuz ektopi***' ya da '***füzyonlu ektopi***';
- Böbreklerin normal tarafta olup olmamasına göre '***basit ektopi***' ya da



Şekil 5. A-D: Böbreklerin pelvisten abdomene çıkışları ve kaybolan damarsal yapılar

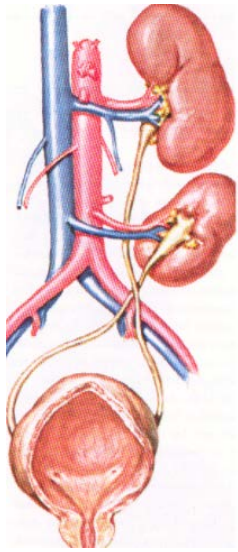
'***çapraz ektopi***' şeklinde sınıflandırılır (Şekil-6 ve 7).

Atnalı böbrek anomalisinde birleşmiş olan alt kutuplar böbreklerin yukarı doğru hareketi esnasında inferior mezenterik artere tutunur ve böylece atnalı böbrekler normal yerine ulaşamazlar (Şekil-8).

Mezonefritik kanallardan çıkan üreter tomurcuğu 4. haftada belirmeye başlar. Çift üreter tomurcuğu mezonefritik kanalda birbirine çok yakın ise mesane içerisinde de birbirine yakın iki ayrı üreter orfisine açılır. Bu durumda ilk görünen ana üreter tomurcuğu mesaneye önce ulaşır. Ana üreter tomurcuğu alt kutbu drene eder. İki



Şekil 6. Basit ektopik böbrek anomalisi



Şekil 7. Çapraz ektopik böbrek anomalisi

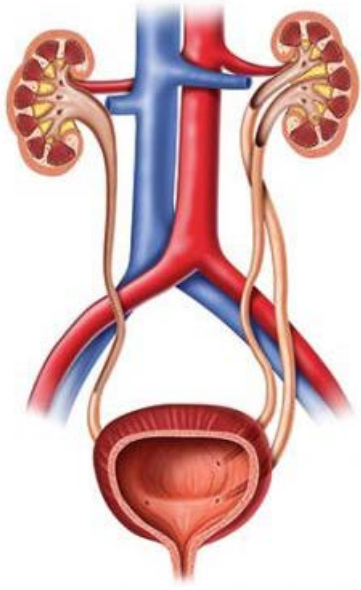


Şekil 8. Atnalı böbrek anomalisi

üreter tomurcuğu birbirinden çok uzak ise ikincil tomurcuk daha proksimalde belirir ve mesanede normal orifisin daha aşağısına açılır;

- Üreter tomurcuğunun çatallaşması '***bifid üreter***' anomalisine;
- Üreter tomurcuğunun metanefritik blastemi penetre etmeden önce ikiye ayrılması '***duplike üreter*** (Şekil-9 ve 10) veya ***duplike pelvis***' anomalisine;
- Her bir üreteral tomurcuğun ayrı bir metanefritik yapıya sahip olması '***çift böbrek***' anomalisine;
- Üreter tomurcuğunun hiç gelişememesi '***tek böbrek ve hemitrigon***' anomalisine

yol açar.



Şekil 9. Komplet üreteral duplikasyon



Şekil 10. İnkomplet üreteral duplikasyon

2. MESANE GELİŞİMİ

Ürorektal septum kloakal membrana doğru hareket ederek kloakayı ikiye böler; bu bölünme 7. haftada tamamlanır (Şekil-11);

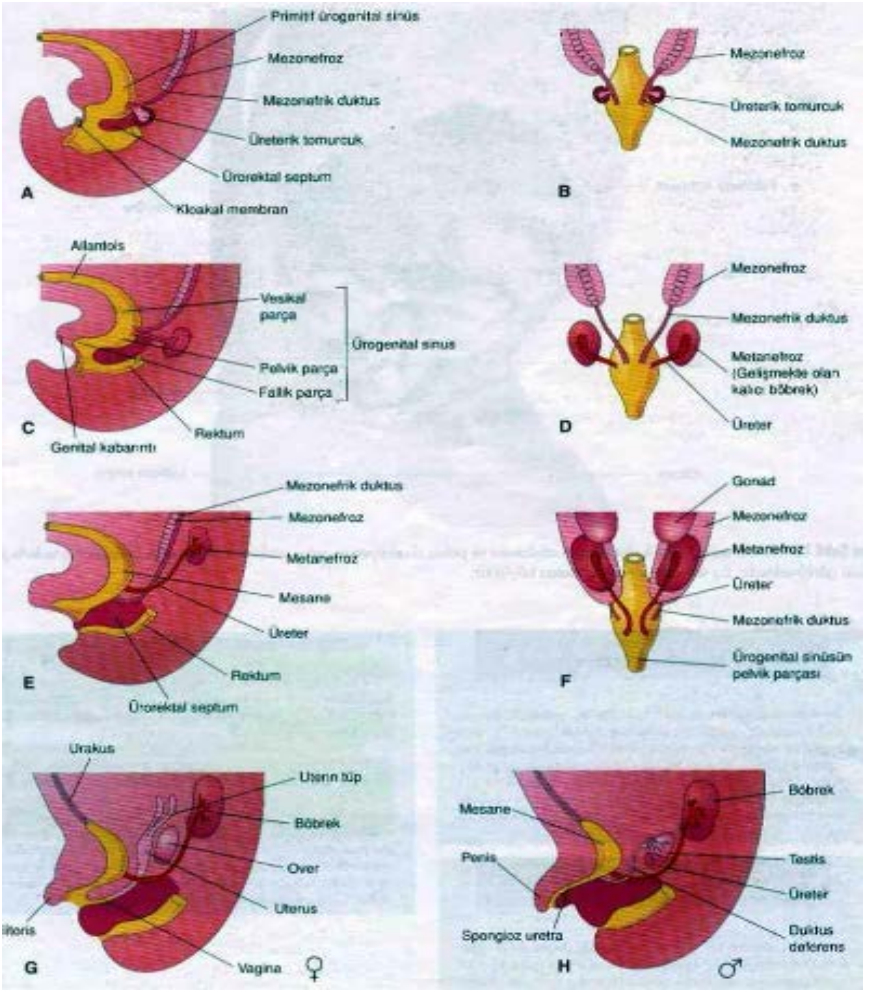
1. Dorsalde; rektum oluşur

2. Ventralde; ürogenital sinüs oluşur. Oluşan ürogenital sinüs 3 parçaya ayrılmıştır.

2.1. Vesikal parça: Kranialde yer alır. Allontois ile devam eder ve mesaneyi oluşturur

2.2. Pelvik parça: Ortada yer alır. Erkekte mesane boynu, prostatik üretra; kadında ise üretranın tamamını oluşturur

2.3. Fallik parça: Kaudalde yer alır. Erkekte distal üretrayı oluşturur.



Şekil 11. A,B: Kloaka' nın ürogenital sinüs ve rektuma bölünmesi (5 haftalık embriyo) C: Vesikal parça, pelvik parça, fallik parça D-F: Mezonefritik kanalların farklılaşması G,H: 12 haftalık embriyo görünümü

Kloakanın alt bölünmeler göstermemesi nadirdir ve '***persistan kloaka***' denilen duruma neden olur. Bu durumda anal atrofi ile birlikte olan '***rektovesikal, rektoüretral ya da rektovestibüler fistüller'*** görülür.

Başlangıçta mesane insanlarda kalıntı bir yapı olan allantos ile devam eder. Mesanenin allantoisle olan bağlantısı 5- 22. haftalar arasında oblitere olur ve bu yapı ***'urakus'*** adı verilen kalın fibröz bir doku haline dönüşür. Urakus mesane apeksinden göbeğe kadar uzanır. Urakus erişkinlerde '***median umblikal ligamanı'*** oluşturur.

- Mesane ürogenital sinüsten gelişirken,
- Trigon mezonefrtik kanaldan gelişmektedir.

Bu ayrım mesane epitelinde farklıdır; mesane epiteli tümü ile ürogenital sinüs endoderminden köken alır.

Ürogenital sinüsün vesikal ve pelvik kısmını çevreleyen mezoderm içte düz kas liflerine ve dışta fibröz bağ doku kılıfına farklılaşmaya başlar. On ikinci haftaya gelindiğinde bu farklılaşma belirginleşerek mesane ve üretraya ait tabakalar göze çarpar hale gelir. Mesane gelişirken mezonefritik kanalların distal uçları mesanenin dorsal duvarına dahil olurlar. Bu kanallar trigonun bağ dokusunu oluştururlar. Mezonefritik kanalların distal kısımları mesane duvarına dahil oldukça, üreterler ve mezonefritik kanallar mesaneye ayrı ayrı açılmaya başlarlar. Böbreğin yükselişi sırasında üreterlerın açılma yerleri mesanede süperiora ve laterale doğru çekilir ve bu sayede mesaneye oblik olarak açılmış olurlar. Üreterlerin açılma noktalarının uzaklaşmasının tersine mezonefritik kanallar açılma noktaları birbirine yaklaşarak prostatik üretraya açılırlar. Mezonefritik kanalların bu kaudal uçlarından ejekulatör duktuslar ve seminal vesiküller oluşur. Kadınlarda ise bu yapı dejenere olur.

3. ÜRETRA GELİŞİMİ

Kadında ***üretra epitelinin tamamı*** ürogenital sinüsten; erkekte ise ***prostatik üretra*** ile ***membranöz üretra*** ürogenital sinüsten; ***penil üretra*** ise genital tüberküllerden gelişir.

Genital primordiyumun normal yerinden daha kaudalde gelişmesi üretral oluğun ventral yüzeyinde kavernosal cisimlerin oluşması ile sonuçlanır. Bu defekte ***'epispadias'*** denilmektedir. Bu tablonun en şiddetli şekli ise ***'ekstrofi vesika'*** dır. Üretral kıvrımların kaynaşmaması ***'hipospadias'*** defektine neden olmaktadır. Hipospadias gelişim kökeni itibari ile bulber üretraya kadar uzanabilmekte ancak bulber üretranın ötesine hiçbir zaman uzanmamaktadır.

GENİTAL SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ

Erkek ve dişi embriyoda 7. haftaya kadar gonadlarda cinsiyete özgü değişiklikler ortaya çıkmamaktadır. Erkek yönde gelişim için Y kromozomunun kısa kolunda (SRY bölgesi; Y-kromozomunda cinsiyet belirleyen bölge) bulunan genler kritik öneme sahiptir. Yedinci haftada eğer embriyo XX ise henüz farklılaşmamış gonadın korteksi overe farklılaşır; medullası geriler. XY ise gonadın medullası testise farklılaşır; korteksi ise geriler.

1. Erkek genital yapıların gelişimi

Sex kord hücreleri sadece SRY geni (cinsiyet belirleyici Y bölgesi; sex-determining Y) varlığında ***sertoli hücrelerine*** dönüşürler; SRY yokluğunda ise ***ovaryan foliküllere*** dönüşürler. Sertoli hücreleri Mullerian-Inhibiting Substance (MIS) adı verilen glikoprotein yapıda bir hormon sekreter etmeye başlar. MIS sayesinde Mülleryan kanallar regrese olur. Erkekte Mülleryen kanal artıkları ***apendix testis ve prostatik utrikül***'dür. Dişi embriyoda MIS olmadığından Mülleryan kanallar regrese olmaz ve bunlardan ***uterus, fallop tüpleri ve vajen 2/3 kısmı*** gelişir.

Testis belirliyici faktör varlığında seminifer tübüller diferensiye olmaktadırlar. Seminifer tübüllerin duvarında sertoli hücreleri ve spermatogonia; çevresinde ise Leydig hücreleri gelişir. Leydig hücrelerinden 8. haftada testesteron salınmaya başlar. İntrauterin dönemin erken aşamalarında testesteron üretimi plasental koryonik gonodotropin etksinde iken sonraki dönemlerde pitüiter gonodotropinlerin kontrolüne geçer.

Testislerin inişi

Testisler oluşmaya başladıkları intraabdominal alandan skrotuma doğru hareket ederler. Bu aşamada, intrauterin yaşamın 3. ayına doğu testisler retroperitoneal alanda yalancı pelvis içerisindedirler. Testisler ilk oluştukları esnada üst kutuptan ***'cranial suspensory ligaman'*** ile; alt kutuptan ***'gubernakulum'*** ile asılıdırlar. Gubernakulum testislerin inişine hem klavuzluk yapar, hem de pasif olarak testisi skrotuma çeker. Yedinci ayda testisler inguinal kanalın abdominal tarafına ulaşırlar. Daha sonra prosesus vajinalis içerisinden inguinal kanala girer ve ***8. ayın sonunda*** testisler tamamen skrotal keseye ulaşmış olur. Testislerin skrotuma inmesi sırasında inguinal kanallar da daralır. Testislerin skrotuma inmesi 3 aşamada gerşekleşir;

1. ***aşama:*** testislerin kaudale hareketi (testesteron aktivitesi ile gerçekleşir)
2. ***aşama:*** transabdominal iniş (Leydig hücrelerinden salınan Insl-3 aktivitesine bağlıdır)
3. ***aşama*:** transinguinal iniş (testesteron aktivitesi ile gerçekleşir)

Testiküler anomaliler

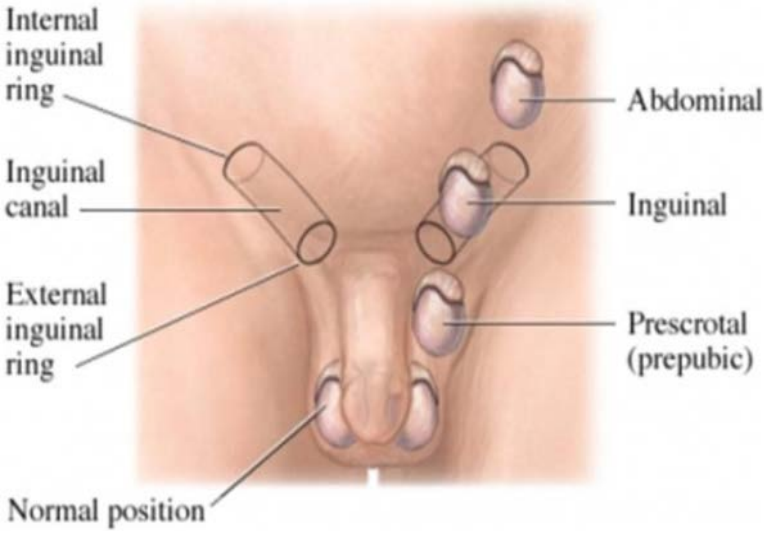
Gonadların hiç gelişmemesi durumu ***'gonadal agenezi'***; gelişimin belli bir evrede durması ***'gonadal hipogenezi'*** anomalisine neden olur. Testis ile ilgili en sık görülen anomali testisin inişi ile ilgilidir (Şekil-12).;

Testis ana gubernakulum dalını izlemez; yan dallarından birisini izler ise normal iniş trasesi harici farklı bir lokalizasyona yerleşir (***ektopik testis anomalisi***) (Şekil-13).

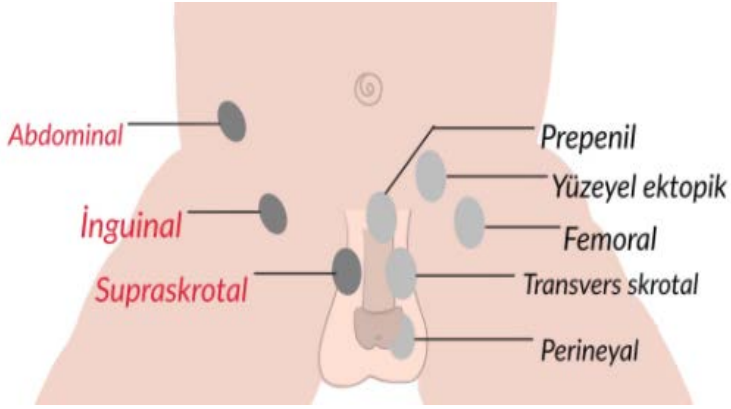
- Testislerin karın içerisinde kalması (***intraabdominal testis***) ya da
- İniş sırasında durması, inmemiş (***kriptorşidizm***) testis anomalisine neden olmaktadır

Prostat, seminal vesiküller ve ejekulator kanalların gelişimi

Prostat ve bulboüretral bezler ile seminal vesiküller farklı embriyojenik kökenden gelişirler;



Şekil 12. İnmemiş testis anomalisi



Şekil 13. İnmemiş testis (sol taraf) ve ektopik testis (sağ taraf) karşılaştırılması

- Seminal vesikül distal mezonefritik kanaldan;
- Prostat ve bulboüretral bezler ise ürogenital sinüsten gelişir.

Fetal testisten üretilen testesteron prostat gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Testesteronun DHT' ye dönüşümünü sağlayan 5 α-redüktaz eksikliğinde prostat oluşumu gözlenmesine rağmen hacmi oldukça düşük olacaktır. Prostat bezi, stromal ve glandüler yapılardan oluşmaktadır; epiteli endodermal kökenli, stromal elemanlar ise mezenkimal kökenlidir.

2. Dişi genital yapıların gelişimi

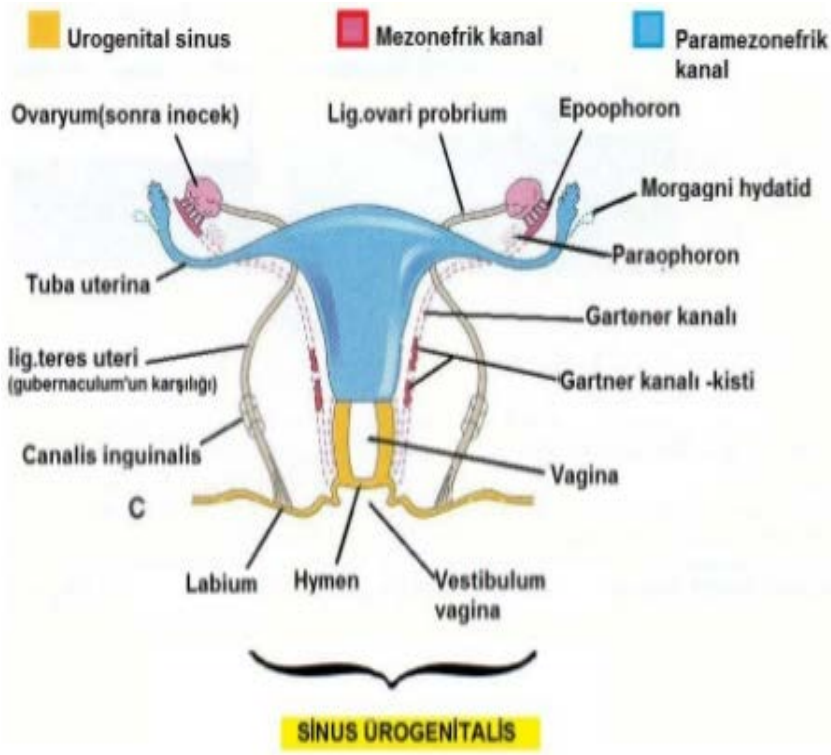
Dişi embriyoda Y kromozomu ve SRY proteini olmaması nedeni ile Sertoli hücreleri oluşmaz. Bu nedenle dişi embriyoda MIS sentezi, leydig hücre farklılaşması ve androjen üretimi olmaz. Sonuçta aksesuar bezlerin ve genital kanalların erkek şeklinde gelişimi uyarılmaz ve dişi gelişim gerçekleşir. MIS yokluğunda ***mezonefrik (Wolf) kanal*** dejenere olur ve ***paramezonefrik (Müller) kanaldan fallop tüpleri, uterus ve vajen üst 2/3' ü*** gelişir. ***Vajen 1/3 distal kısmı*** ise ürogenital sinüsten oluşmaktadır (Şekil-14). Vajenin üst 2/3' ü ürogenital sinüs kökenli parça ile birleşerek arada himen adı verilen ince muköz membran oluşumuna sebep olmaktadır.

Dişi gonadal anomaliler

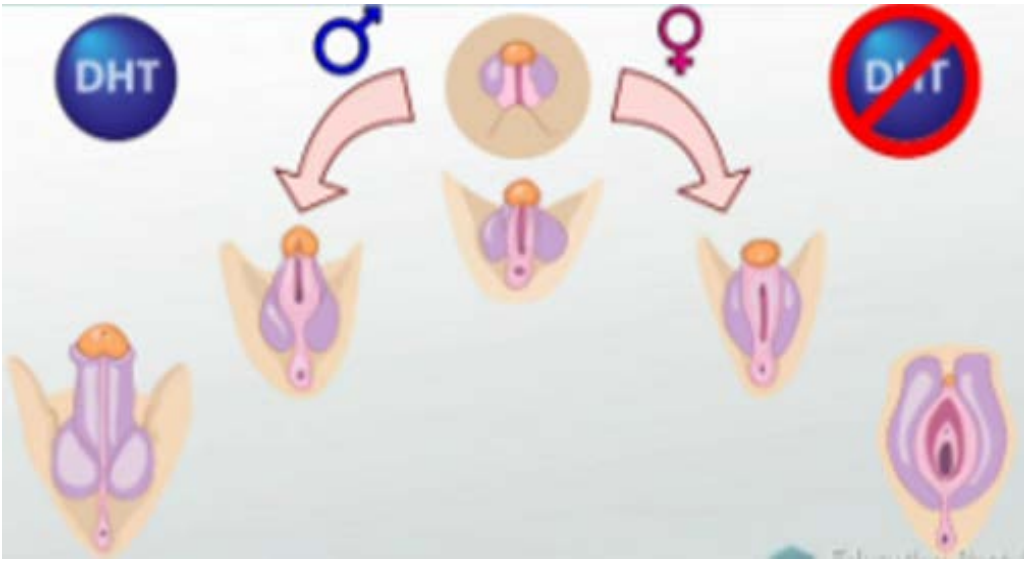
Gonadların hiç gelişmemesi durumu ***'gonadal agenezi'***; gelişimin belli bir evrede durması ***'gonadal hipogenezi'*** anomalisine neden olur.

3. Dış genitallerin gelişimi

Dördüncü haftanın başında her iki cinsiyette de kloakal membranın kranial ucunda ***genital tüberkül*** oluşur. Kloakal membranın her iki tarafından labioskrotal şişkinlikler ve ürogenital katlantılar (üretral kalıntılar) gelişir. Genital tüberküller uzayarak fallus'u oluşturur. Fertilizasyon esnasında genetik ve kromozomal cinsiyetin belirlenmiş olmasına rağmen, 7. hafta-



Şekil 14. Dişi genital sistem yapısı ve embriyojenik kökenleri



Şekil 15. DHT' nin seksüel farklılaşmadaki önemi

ya kadar dış genitaller farklılaşmamıştır. Bu farklılaşma androjen reseptörü ve DHT etkisi ile olmaktadır. Androjen reseptörü üzerinden DHT etkisinde kalan fallus daha da uzar ve penis haline döner; bu sayede dış genitalde erkek tipi farklılaşma başlamış olur; DHT yokluğunda ise dişi yönünde farklılaşma gelişir (Şekil-15).

Erkek dış genitallerin gelişimi

Yedinci haftadan sonra dış genitalin hangi yönde farklılaşacağı androjen reseptör yolu ile uyarımın varlığı ya da yokluğu ile ilgilidir. Androjen reseptörleri ile etki eden DHT eksternal genitallerde maskülinizasyona neden olur. Yapılan hayvan çalışmalarında fonksiyonel androjen reseptör kaybının ***komplet feminizasyona*** yol açtığı gösterilmiştir.

Falllus uzayarak penis oluşur. Yedinci haftada penis gövdesinin içerisinde kavernosal cisimler görülmeye başlar. Ondördüncü haftada penil üretra ve akabinde spongioz cisimler meydana gelir. Penil yapının distal kısmındaki dairesel koronal sulkusun gelişmesi ile glans penis yapısı oluşur. Glansa doğru büyüyen ektodermal üretradan glandüler üretra oluşur ve bu daha önce gelişmiş olan penil üretranın distal ucuyla birleşir. Beşinci ayda glans tabanındaki deri kıvrımı glansı sarar ve prepisyumu oluşturur. Skrotum ise labioskrotal şişliklerin büyümesi ve birleşmesi sonucu gelişir.

Tablo 1. Ürogenital organların embriyojenik kökenleri

EMBRİYONİK YAPI	ERKEK	DİŞİ
Mezonefrik tübüller	duktuli eferentes, paradidimis	epooforon, paraooforon
Mezonefrik kanal (Wolf)	apendiks epididimis, epididimis, duktus deferens üreter, pelvis, kalisler, toplayıcı kanallar, seminal vesikül	apendiks, over, gartner kanalı, üreter, pelvis, kalisler, toplayıcı kanallar
Paramezonefrik kanal (Mülleryen)	apendiks testis, prostatik utrikul	uterin tüpler, uterus, vajen 2/3 üst kısmı
Ürogenital sinüs (vezikal)	mesane	mesane
Ürogenital sinüs (pelvik)	prostatik üretra, prostat	tüm üretra
Ürogenital sinüs (fallik)	distal (penil) üretra, bulboüretral bezler	vajen 1/3 distal, vajinal vestibül
Genital tüberkül	penis	klitoris
Genital katlantı	penil üretra tabanı	labia minor
Genital şişkinlik	skrotum	labia major
Genital (gonodal) çıkıntı	testis	over
Primordial germ hücre	spermatozoa	oosit
Sex kordları	seminifer tübüller (sertoli hücreleri)	folliküler (granüloza) hücreleri

Dişi dış genitallerin gelişimi

Kadın dış genitallleri, 7. haftaya kadar üretral oluk kısalığı haricinde erkek genitalyasına benzer görünümdedir. Dişi embriyoda DHT yokluğunda labiaskrotal ve üretral katlantılar orta hatta yapışmaz. Gelişmesi geri kalan genital tüberkülden klitoris oluşur. Üretral ve ürogenital katlantılar labial yapılara dönüşür. Ürogenital sinüs genişleyerek vajinal vestibülü oluşturur. Dişi embriyoda olduğu gibi 5 α-redüktaz dolaysıyla DHT eksikliği olan erkek embriyolarda da genital organlar benzer şekilde gelişecektir. Ürogenital sistem organları ve embriyolojik kökenleri Tablo-1' de özetlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. John M Park. Chapter 122: Embriology of Genital Tract. Campbell –Wash Urology 12 th edition, Editor: Alan J. Wein, 2016;2823-2848.
2. Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi (Moore K.L., Persuad T.V.N) Çeviri editörleri: Yıldırım M., Okar İ., Dalçık H. Nobet Tıp Kitabevleri. 2013
3. Kadri Anafarta, Nihat Arıkan, Yaşar Bedük, Ürogenital Sistemin Embriyolojisi, Temel Üroloji, 4. baskı, 2011;21-27
4. Emil A. Tanagho, Jak W. McAninch. Üriner Sistem Embriolojisi. Smith Genel Uroloji. 12. Baskı, 2004;18-31

Ürogenital Sistem Hastalıklarında Semptomlar

Cuma AYTEKİN, Mesut TEK

3 Bölüm

Birçok hastalıkta olduğu gibi ürolojik hastalıklarda da anamnez büyük bir önem taşır. Hastanın anlattığı öyküyü gerekli sorularla yöneterek tanıya ilerlemek bilgi ve beceri gerektiren bir sanattır. Hastanın semptomlarını doğru tanımlama ve iyi bir fizik muayene doğru teşhise ulaşmada hastayı gereksiz tetkik ve zaman kaybından kurtaracaktır.

SİSTEMİK BELİRTİLER

Ateş, kilo kaybı, gelişim geriliği gibi durumlar ürolojik hastalıkların semptomları olabilir. Ürogenital sistem enfeksiyonlarından basit akut sistitte ateş beklenmezken, akut pyelonefrit veya akut prostatitte 40°C'yi bulan ateşler görülebilir. Bu klinik tablo mutlaka idrar kültürü görülmesini gerektirir.

Kilo kaybı, ileri evre kanserlerde beklenen durum olsa da obstrüksiyon ve enfeksiyona bağlı gelişen böbrek yetmezliği durumlarında da görülür. Gelişme geriliği olan çocuklarda üriner sistem enfeksiyonu, üriner sistemde kronik obstrüksiyon veya her ikisi birden düşünülmelidir.

AĞRI

Ağrı vücudun herhangi bir yerinden başlayan, bir organik nedene bağlı olan veya olmayan, insanın geçmişteki tüm deneyimlerini kapsayan, hoş olmayan bir duyudur. Ağrı subjektif bir semptom olduğu için değerlendirme ve tipini belirlemede hastaya sorulan sorular büyük önem taşır.

- Ne kadar zamandır ağrınız var?
- Ağrı başladığında ne kadar sürer? Ne sıklıkla ağrınız oluyor?
- Ağrıyı arttıran veya azaltan durumlar var mı?
- Nerede başlıyor, başka yere yayılma var mı?
- Ne kadar şiddetli? Şiddeti zamanla değişiyor mu?

Bu genel sorularla ağrı tanımlanmaya çalışılır (akut-kronik, kolik-künt, lokalize-yansıyan ağrı gibi). Kolik ağrı lümenli organlarda obstrüksiyona ikincil olarak oluşur. Hasta hareketi veya pozisyonuyla ilişkisiz ani başlayan ve duran tekrarlayıcı kıvrandırıcı bir ağrıdır. Künt ağrı ise, şid-

deti daha düşük ve süreklilik gösteren bir ağrıdır. Genitoüriner sistem organlarından kaynaklanan ağrılarda, lokal ve yansıyan ağrı görülebilmektedir. Lokal ağrıda hasta ağrı duyduğu yeri gösterebilir. Ağrı patolojinin kaynaklandığı organ ve çevresinde hissedilir. Örneğin akut orşit durumunda testisin kendisinde ağrı hissedilir. Yansıyan ağrıda ağrı, patolojinin kaynaklandığı organın uzağında hissedilmesidir. Nöroanatomik ortak innervasyon ile açıklanabilir. Üreter alt ucundaki bir taşın neden olduğu obstruksiyon sebebiyle oluşan kolik ağrıda aynı taraf testis ağrısı da görülebilir.

Ürogenital sistemde ağrı, enfeksiyon veya obstrüksiyon nedeniyle oluşur. Malignitelerde ağrı ancak obstrüksiyon veya komşu sinir liflerine invazyon sonucu oluşur. Böbrek, testis, epididim gibi organların enflamasyonu, parankimde ödem ve distansiyona; distansiyon ise kapsülde gerilme ile ağrıya neden olur. Üreter gibi lümenli organların obstrüksiyonu sonucu oluşan ağrı ise kolik tarzda kendini gösterir.

1) Renal Kolik

Böbrekte ağrı renal kapsülün gerilmesi nedeni ile oluşur. Lokalizasyonu, sakrospinalis kasının lateralinde ve 12. kotun hemen altında, kostovertebral açıda hissedilir. Bu ağrı sıklıkla subkostal bölge boyunca göbek veya karın alt kadrana doğru yayılır. Böbrek kapsülünün ani şişmesine neden olan böbrek hastalıklarında görülür. Böbrekte enflamasyon yapan akut piyelonefrit (ani ödemiyle) ve akut üreter obstrüksiyonu (toplayıcı sistemde artan ani basınç ile) bu tipik ağrıya neden olur. Bununla birlikte, birçok böbrek hastalığının, progresyonları çok yavaş olduğu ve ani kapsül gerilmelerine neden olmadığı için ağrıya neden olmaz. Bu tür hastalıklar arasında renal hücreli kanser, kronik piyelonefrit, staghorn taş, tüberküloz, polikistik böbrek ve kronik obstrüksiyona bağlı hidronefroz bulunur.

Enflamasyon nedenli böbrek ağrıları genellikle süreklidir ve sabit bir yerde hissedilir. Obstrüksiyon kaynaklı ağrılar ise kolik tarzda olup ağrının şiddeti artıp azalabilir. Böbrek kaynaklı ağrılar çölyak gangliyonun uyarılmasıyla, gastrointestinal semptomlara neden olup intraperitoneal patolojilerle karıştırılabilir. İntraperitoneal patolojilerde hasta hareket etmek istemez ve sırt üstü yatarak rahat eder. Renal kolik durumunda hastaların flank bölgesini tutarak ayakta ve hareket halinde olması tipiktir. Vücut pozisyonuyla, hareketle şiddeti değişen ağrı tarifi lokalizasyona uysa da etiyolojide renal kolikten uzaklaştırır.

2) Vezikal Ağrı

Mesane ağrısının en sık nedeni enfeksiyondur. Suprapubik bölgede rahatsızlık şeklinde görülür, mesane dolu iken ağrı fazla olup idrar yaptıktan sonra hasta rahatlar. Şiddetli sistitte, terminal dizüri ve strangüri görülebilir.

Akut idrar retansiyonunda hasta şiddeti giderek artan suprapubik ağrı hisseder. Nörojenik mesane ya da mesane çıkım obstrüksiyonu nedeniyle gelişen kronik retansiyonda, mesane umblikus seviyesine ulaşsa bile hasta ağrı hissetmeyebilir. İşeme semptomları bulunmayan sürekli suprapubik ağrı ise nadiren ürolojik kaynaklıdır.

3) Prostatik Ağrı

Prostatik ağrı lokalize olmayıp perineal, inguinal, rektal, lumbosakral ve alt karın bölgesinde hissedilebilir. Genellikle enflamasyon nedeniyle prostat kapsülünün ödem ve distansiyonu sonucu oluşur. Prostatik ağrı sıklıkla irritatif işeme semptomlarıyla birlikte görülür.

4) Skrotal Ağrı

Akut epididimit, orşit, testis veya apendiks testis torsiyonu şiddetli ağrıya neden olur. Enfekte olmamış hidrosel, epididim kistleri ve testis tümörleri genellikle ağrıya neden olmaz. Varikoselde ise şiddeti değişen kronik ağrı görülebilir ve varikoselektomi sonrası da ağrı devam edebilir. Üreter taşı aynı taraf testiste yansıyan ağrıya neden olabillir.

5) Penil Ağrı

Penil ağrı sıklıkla mesane ve üretranın enflamatuvar bir hastalığı ile ilişkilidir. Penisin kan dolaşımını bozan parafimozis ve glans penisin enflamasyonu olan balanit gibi durumlar ağrıya neden olur. Flask durumda ağrı olmayıp ereksiyonla ilişkili ağrılarda Peyronie hastalığı akla gelmelidir. İskemik priapizm cinsel uyarı olmaksızın uzamış ağrılı ereksiyon durumu olup ürolojik acillerdendir.

ALT ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLARI (AÜSS)

Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) inkontinans, irritatif semptomlar, işeme ve işeme sonrası semptomlar, seksüel disfonksiyon, pelvik ağrı semptomları, pelvik organ prolapsusu konularını AÜSS başlığı altında değerlendirmektedir. AÜSS olan hastalar ürolojik değerlendirmenin yanı sıra anatomik, metabolik, enflamatuvar, nörolojik ve psikojenik faktörler açısından da değerlendirilmelidir. Semptomların şiddetini objektif hale getirmek, tedaviye yanıtı değerlendirmek açısından semptom skorları formu kullanmak yararlı olacaktır. AÜSS semptom derecelerini ve yaşam kalitesini değerlendirmede en sık kullanılan formlar: 'The International Prostate Symptom Score (IPSS), The International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ-MLUTS)' formlarıdır.

IPSS, mevcut AÜSS'nin derecesini, yaşam kalitesini ne derece etkilediğini göstermede, tedaviyi planlamada ve tedavi sonrası takipte oldukça kullanışlıdır. IPSS 7 adet semptomu değerlendiren soru ve 1 adet de yaşam kalitesini değerlendiren sorudan oluşan ve dünyada en çok kullanılan sorgulama formudur. Toplamda 0-35 puan arasında puanlandırılır.

1) İrritatif Semptomlar

İdrar sıklığında artış (frequency): Erişkin mesane kapasitesi yaklaşık olarak 400 ml'dir. Günde 5-6 kez 300 ml idrar yapma normal kabul edilir. Mesanenin fonksiyonel kapasitesinin azalması işeme sıklığında artışa neden olur.

Poliüri: İdrar miktarında artış nedeniyle işeme sıklığı ve miktarında artış görülmesidir. Daha çok metabolik hastalıklarda (diabetes inspitus, diabetes mellitus) görülse de aşırı sıvı tüketimi veya anksiyete gibi psiko-

Tablo 1. Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS)

ULUSLARARASI PROSTAT SEMPTOM SKORU (IPSS)						
Son bir ay içerisinde	Hiçbir zaman (seyrek)	Beş defada bir	Yarıdan az (ara sıra)	Yarı yarıya	Yarısından fazlasında (sıklıkla)	Hemen hemen her zaman (genellikle)
1.İşedikten sonra idrar torbanızın boşalmadığını hissediyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
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 ıkınarak zorlanma oluyor mu?	0	1	2	3	4	5
	Hiç	1 defa	2 defa	3 defa	4 defa	5 defa
7.Gece kaç defa idrara kalkıyorsunuz?	0	1	2	3	4	5
Toplam skor: Hafif:0-7 Orta:8-19 Şiddetli:20-35						

ÜRİNER SEMPTOMLARA GÖRE YAŞAM KALİTESİ						
Hayatınızın bundan sonraki bölümünde idrar durumunuz aynen devam ederse kendinizi nasıl hissedersiniz?						
Çok mutlu	Mutlu	İyi	Bazen iyi bazen kötü	Çoğunlukla kötü	Mutsuz	Berbat
0	1	2	3	4	5	6

jenik sebepler de neden olabilir. Üriner obstrüksiyonun ortadan kaldırılması da geçici diüreze sebep olur.

Nokturi: Kişinin gece uykusunu bölen idrara çıkma, noktüri olarak adlandırılır. Altta yatan patolojiyi değerlendirmek için hastalardan mesane günlüğü tutması istenir. Mesane günlüğü: poliüri, noktürnal poliüri, uyku bozukluğu ve fonksiyonel mesane kapasitesinin azalması gibi noktüriye sebep olan durumların ayrımında bize yardımcı olur.

Konjestif kalp yetmezliği ve periferik ödemi olan hastalarda yatış pozisyonunda intravasküler hacim artışı olacağından noktürnal poliüri görülür. Ayrıca yaşla birlikte gece idrar üretimi artar. Genç erişkinlerde gece idrar üretimi günlük idrarın %20 si iken 65 yaş üstü bu oran %33'e çıkar.

Dizüri: Ağrılı idrar yapma durumudur. Ağrı işeme sırasında oluşur ve işeme sonrası kaybolur. Mesane, üretra ya da prostatın akut inflamasyonu ile ilişkilidir. İşemenin başında olan ağrı üretral, işemenin sonunda oluşan ağrı mesane kökenli olduğunu düşündürür.

Urgency: Ani başlayan, güçlü idrar yapma isteğidir. Ertelenmesi zor bu idrar isteğini hastalar çoğu zaman geçici olarak kontrol edebilse de az miktarda idrar kaçışı olabilir (urge inkontinans).

2) İşeme ve İşeme Sonrası Semptomlar

Uluslararası Kontinans Derneği tarafından geliştirilen terminolojiye göre 'obstruktif semptomlar' tanımının yerini 'işeme ve işeme sonrası semptomlar' tanımı almıştır.

İdrar akımında azalma: Hasta zamanla idrar akış hızında azalma şikayetini belirtebileceği gibi, kademeli olarak azaldığında fark etmeyebilir. Sıklıkla infravezikal obstruksiyon kaynaklı görülür. Detrusor hipoaktivitesi, mesane denarvasyonuna yol açan nörolojik hastalıklarda da görülebilir.

Tutukluk (hesitancy): Hasta işemeye hazır olmasına rağmen idrar akımının başlatmasının gecikmesidir. Mesane çıkış obstruksiyonu olan erkeklerde üriner sfinkter gevşemesiyle idrar akımının başlaması arasındaki süre uzamıştır.

Ikınma (straining): Normal bir işeme esnasında abdominal kasları kullanmaya gerek yoktur. Ikınma, mesane çıkış obstruksiyonu olan hastalarda işemeyi başlatmak, sürdürmek ve idrar akım hızını arttırmak için yapılan kas eforudur.

Aralıklı akım (intermittency): İşeme esnasında idrar akımının istemsiz olarak durup, tekrar başlamasıdır. Büyümüş lateral prostat loblarının yarattığı obstruksiyon nedeniyle görülür.

Son damlama (terminal dribbling): İşemenin son bölümünde idrar hızının çok azalarak (damlama şeklinde) işeme süresinin uzamasıdır.

İşeme sonrası semptomlar; işeme sonrası damlama ve mesaneyi tam boşaltamama hissidir.

İşeme sonrası damlama (postvoid dribbling): İdrar yapma işlemi tamamlanıp kişi tuvaletten kalktığında/ayrıldığında istem-

siz olarak az miktarda idrar gelmesidir. Benign prostat obstruksiyonunun erken dönem bulgusu olup, prostatik üretra veya bulbar üretradaki kalan idrarın mesaneye dönememesinden kaynaklanır.

Tam boşaltamama hissi: Hasta idrar yaptıktan sonra rahatlamadığını, mesaneyi tam boşaltamadığını hissettiğini söyler.

İşeme ve işeme sonrası semptomlara, detrusör yetersizliği ve mesane çıkım obstrüksiyonları (MÇO) neden olabilir. Genç erkeklerde; üretral darlık, ileri yaş erkeklerde prostat hipertrofisi, çocuklarda posterior üretral valf, kadınlarda sistosel, rektosel, üretral karünkül en sık MÇO nedenleridir. Üroflowmetre non-invaziv bir tetkik olup, alt üriner sistemin karma fonksiyonu hakkında bilgi verir. Detrüsör yetmezliği düşünülen hastalarda nörolojik değerlendirme ve ürodinami işlemi yapılmalıdır.

Üriner Retansiyon Mesanenin idrarla dolu olmasına rağmen idrar yapamama veya damla damla idrar yapma olarak tanımlanabilir. Akut veya kronik olabilir. Akut üriner retansiyonda hastada idrar yapma isteği, şiddeti giderek artan suprapubik ağrı mevcuttur. Kronik üriner retansiyonda ise, obstruktif semptomlar görülse bile hasta rahatsızlık ve ağrı duymayabilir. Hatta hastanın başvuru nedeni idrar kaçırma olabilir (taşma inkontinans).

3) İnkontinans

İnkontinans istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlanır. Kişinin hayat kalitesini düşüren, hijyenik, fiziksel, psikolojik, sosyal sorunlar yaratan bir durumdur. Üriner inkontinansta iyi bir öykü inkontinansın tipi, şiddeti, altta yatan patolojilerin tespiti açısından oldukça değerlidir. İdrar kaçırma şikayeti olan hastalara şu sorular yöneltilmelidir:

- Kaçırma ne kadar süredir var?
- Ne sıklıkla oluyor?
- İdrar kaçırdığınızı hissediyor musunuz?
- Kaçırma ile gelen idrar miktarı nedir?
- Ani sıkışma hissi oluyor mu?
- Ani sıkışma hissi ile tuvalete yetişemeden kaçırma oluyor mu?
- Ağır kaldırma, öksürme, hapşurma, gülme ile idrar kaçırma oluyor mu?

Bunun yanı sıra öyküde işeme semptomları, geçirilmiş cerrahi operasyonlar, doğum öyküsü, nörolojik hastalıklar, travma, kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. İnkontinans ile başvuran hastalardan 3-7 günlük işeme günlüğü tutulması istenebilir ve üriner inkontinansın sınıflandırılması ve standart değerlendirmesinde onaylanmış semptom skorlamaları kullanılabilir. ("International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ), Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7), Urogenital Distress Inventory (UDI-6), Patient-Reported Outcome Measures (PROMS),Patient Perception of Bladder Condition (PPBC), Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q), Health-Related Quality Of Life (HRQoL) Measures," vb.)

Stres inkontinans: Sfinkterik mekanizmaların zayıflığı nedeniyle abdominal basıncı arttıran durumlarda ortaya çıkan istemsiz idrar kaçırma durumudur. Hastalar fizik-

sel aktivite, öksürme, hapşurma, gülme gibi durumlarda idrar kaçırma şikayetiyle başvururlar. Çok sayıda doğum yapmış, postmenopozal kadınlarda sık görülür. Erkeklerde eksternal sfinkter yaralanmasına neden olan prostat cerrahisi gibi durumlarda görülür.

Sıkışma tipi (Urge) inkontinans: Ani sıkışma ile gelen idrar yapma isteğini erteleyememe ve takiben idrar kaçırması durumudur. Birkaç damla olabileceği gibi mesane tamamen boşalabilir. 2 alt tipe ayrılabilir:

a) Duyusal: mesanenin enfeksiyonu, inflamasyonu ve irritasyonu sonucu gelişir.
b) Nörolojik: detrusor kası üzerindeki serebral inhibisyonun azalması veya kaybı sonucu gelişir.

Karışık tip (mikst) inkontinans: Stres inkontinans ve sıkışma tip inkontinasın birlikte görüldüğü durumdur. İnkontinans şikayeti olan kadınlarda karışık tip inkontinans görülme sıklığı izole stres inkontinansına oranla 3 kat fazladır.

Taşma inkontinans: Detrusor yetmezliği veya MÇO nedeniyle üriner retansiyon gelişen hastalarda görülür. İntravezikal basınç, üretral dirence eşitlendiğinde sürekli damlama şeklinde idrar kaçırma görülür. İnkontinansın nedeni idrar yapamama olduğundan paradoksal inkontinans da denir.

Devamlı inkontinans: Sıkışma hissi olmadan ve hasta farketmeden olan idrar kaçırmadır. Sfinkter hasarı, vezikovajinal fistül, ektopik üreter orifisi gibi durumlar devamlı inkontinansa neden olur.

Fonksiyonel inkontinans: Mesanenin fonksiyonel veya nörolojik bir patalojisi olmamasına rağmen hastaların bilişsel bozukluk veya hareket kısıtlılığı nedeniyle tuvalete gitme yetisini kaybetmesinden kaynaklanır.

Enürezis

Enürezis veya eş anlamlı olarak kullanılan enürezis nokturna, gece uyku sırasında istemsiz idrar kaçırması durumudur. 3 yaşa kadar fizyolojiktir fakat 5 yaşından büyük çocuklarda hala devam ediyorsa primer enürezis, eğer en az bir 6 aylık kuru dönemden sonra tekrar görülmeye başlamışsa, sekonder enürezis olarak adlandırılır. Ek semptomu olmayan primer enüreziste mesane kontrolünün gelişiminde matürasyonel gecikme olduğu düşünülür. Sekonder enüreziste genellikle altta yatan bir neden vardır. Üriner enfeksiyon, diyabet, nörojenik mesane gibi organik patolojilerin yanı sıra yeni kardeşinin doğması, ebeveynlerin boşanması, cinsel istismar gibi travmatik bir olayı takiben de gelişebilir.

HEMATÜRİ

İdrarda çıplak gözle kan görülmesi durumuna makroskopik hematüri, mikroskop altında büyük büyütmede 3'ten fazla eritrosit görülmesi durumuna ise mikroskopik hematüri adı verilir. Hemolitik sendromlarda ortaya çıkan hemoglobinüri de idrarın renginin kırmızı görünmesine neden olur. Hematüri ister makroskopik ister mikroskopik olsun göz ardı edilmemelidir. Sistit veya üriner sistem taşı semptomu olabileceği gibi, malignite nedenli de olabilir.

Bu nedenle araştırmayı gerektirir. Hematüriyi değerlendirmenin ilk basamağı iyi bir öykü almaktır. Hematüriyi daha iyi tarifleyebilmeleri için hastalara şu sorular yöneltilebilir.

- İdrarda sizin gördüğünüz bir kanama oldu mu?
- İşemenin hangi kısmında oluyor?
- Eşlik eden ağrı var mı?
- İrritatif işeme semptomları eşlik ediyor mu?
- İdrarda pıhtı var mı, varsa pıhtının belirli bir şekli var mı?

İşemenin başlangıcında görülen hematüri genellikle üretral bir enflamasyon nedeniyle görülürken, işeme sonunda görülen hematüri posterior üretra veya mesane boynu patolojilerini düşündürür. Mesane ve üst üriner sistem kaynaklı patolojilerde ise total hematüri görülür. Ağrısız hematüri maligniteyi akla getirmelidir. Eşlik eden ağrı, enflamasyon ya da obstruksiyonu düşündürür. Kolik ağrıya eşlik eden hematüri, üreter taşını düşündürse de obstruksiyona neden olan pıhtı veya tümör de olabilir. Kısacası, ağrısız hematüride malignite şüphesi yüksek olsa da ağrının eşlik etmesi malignite olmayacağı anlamına gelmemelidir.

İrritatif işeme semptomları durumunda ilk akla sistit gelse de mesanede karsinoma in situ durumunda da gözlenebilir. İdrarda pıhtı genellikle mesane ve posterior üretra patolojilerinden kaynaklanır. Solucan şekilli ince uzun pıhtı ve eşlik eden yan ağrısı üst üriner sistem patolojilerini düşündürür.

Hastanın yaşadığı coğrafya da hematüri öyküsü için önemlidir. Sahra Altı Afrika bölgelerinde *Schistosoma Haematobium* enfeksiyonu endemik olarak görülür ve anamnezde seyahat sorgulanmalıdır. Ülkemiz üriner tüberküloz vakaları sık görülen ülkelerden olup, hematüri nedenleri arasında akla gelmelidir.

Hematüri ile başvuran hastalarda tam idrar tetkiki, idrar kültürü, biyokimyasal tetkikler ve üriner sistem ultrasonografisi ilk olarak yapılması gereken invaziv olmayan tetkiklerdir. İleri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, siklofosfamid maruziyeti, pelvik bölgeye radyoterapi gibi mesane tümörü açısından risk faktörü bulunan hastalarda ise mutlaka sistoskopik inceleme gereklidir. Sistoskopi ile üretra, prostat, mesane patolojileri saptanabilir. Ayrıca üreter orifislerinden gelen jet akım izlenir ve hematüri görülmesi durumunda üst üriner sistem patolojileri düşünülür.

PNÖMATÜRİ

İşeme esnasında idrarla birlikte hava çıkması durumuna pnömatüri denir. Sıklıkla vezikoenterik fistülle ilişkilidir. Kontrolsüz diyabet hastalarında fermantasyon yapan patojenler kaynaklı enfeksiyonlar da pnömatüriye neden olabilir (amfizematöz sistit).

ŞİLÜRİ

Lenfatik-üriner sistem fistülü nedeniyle idrarda lenf sıvısı görülmesidir. Hasta süt beyazı renginde idrar tarifler.

HEMATOSPERMİ

Semenin içerisinde kan olmasına hematospermi denir. Prostat veya seminal veziküllerin enflamasyonu sonucu oluşur. Etiyoloji

çoğu zaman saptanamasa da genellikle benign nedenlerle oluşup, birkaç hafta içerisinde kendiliğinden düzelir. Uzun süreli devam eden hematospermi şikayeti ürolojik açıdan değerlendirilmelidir. Hematospermi nedeni çoğu zaman saptanamasa da parmakla rektal muayene, psa kontrolü, idrar sitolojisi bakılmalıdır. Prostat kanseri, genital tüberküloz, prostatik üretrada transizyonel hücreli karsinom hematospermiye neden olabilir. Prostat biyopsisi sonrası hematospermi 4-6 hafta kadar devam edebilir. Bu nedenle işlem sonrası hastalar bilgilendirilmelidir.

ÜRETRAL AKINTI

Üretral akıntı meatustan istemsiz olarak gelen visköz sıvı akışıdır. Üretrit nedeniyle oluşur. Akıntıya genellikle idrar yaparken yanma veya üretrada kaşıntı hissi eşlik eder. En sık etken *Neisseria Gonorrhoeae* veya *Chlamydia Trachomatis*'tir. Üretral akıntının Gram boyamasında Gram (-) diplokok görülmesi, gonokoksik üretrit açısından tanı koydurucudur. *Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, Trichomonas vaginalis* ve *Herpes simpleks virüs* diğer üretrit etkenleridir.

SEKSÜEL DİSFONKSİYON

Erkeklerde ve kadınlarda cinsel sağlık ve işlev bozukluğu, fizyolojik ve psikolojik durumlardan etkilenir. Altta yatan hormonal, nöral ve vasküler sorunlar gibi organik patolojilerin yanı sıra psikojenik etkenler de seksüel disfonksiyona neden olur.

1) Libido Kaybı

Libido kaybı ya da DSM-IV' te yer alan terime göre 'hipoaktif cinsel istek bozukluğu' en az 6 aydır var olan azalmış veya yok olmuş cinsel ilişki isteği ile karakterizedir. Testosteron seviyelerinde düşüklük, hiperprolaktinemi ve hipotiroidinin cinsel ilişki isteğinde azalmaya neden olduğu bilinmektedir. Dopamin antagonisti antipsikotik ilaçlar, hiperprolaktinemiye neden olarak libido kaybına yol açabilmektedir. Depresyon, anksiyete, çeşitli psikiyatrik rahatsızlıklarda cinsel istekte azalma beklenen semptomlardır.

2) İmpotans

Erektil disfonksiyon (ED) cinsel birliktelik için yeterli ereksiyonu sağlayamama veya sürdürememe durumudur. Erkeklerde en sık görülen seksüel disfonksiyondur. Hormonal, vasküler, nörolojik, psikojenik nedenler ED'ye yol açabilir. Ayrıca ilaç ilişkili olabileceğinden kullanılan ilaçlar sorgulanmalıdır.

Hasta değerlendirilirken iyi bir anamnez alınmalı, geçirilmiş cerrahiler, pelvik radyoterapi öyküsü, kronik hastalıklar, kullanılan ilaçlar, aktif duygu durum sorgulanmalıdır. Psikojenik ED, ED için daha önce tedavi aldı mı aldıysa fayda görüp görmediği öğrenilmelidir. 'Uluslararası Erektil Disfonksiyon İndeksi (IIEF)' ve benzeri valide sorgu formları doldurtulmalıdır.

3) Ejekulasyon Bozuklukları

Erken boşalma (prematür ejekülasyon-PE): en sık görülen ejekülasyon bozukluğudur. PE'nin çeşitli tanımları bulunsa da en

son 2018 yılında ICD-11 erkek erken boşalmasını, vajinal penetrasyondan önce ya da çok kısa bir süre içinde meydana gelen ve boşalma üzerinde kişinin kontrolü olmaması olarak tanımlamıştır. Erken boşalma paterni, epizodik olarak veya en az birkaç aylık bir süre boyunca sürekli olarak ortaya çıkar. PE yaşam boyu ve kazanılmış olarak ikiye ayrılır.

Anejekulasyon: Kişi orgazm olmasına rağmen ejekülasyon olmaması durumudur. Ejekulatuar kanal obstruksiyonu, diyabet, spinal kord hasarı, kauda equina lezyonları ve bazı retroperitoneal cerrahiler sonrası görülebilir.

Retrograd ejekülasyon: Orgazm yaşanmasına, bulbokavernöz kaslarda kontraksiyon olmasına rağmen ejekülasyon yokluğudur. Hasta ilişki sırasında boşalma olmadığını, ilişki sonrası ilk idrarının bulanık geldiğini söyler. Etiyolojisinde diyabet, prostat cerrahileri, alfa blokör ilaç kullanımı yer alır.

Ağrılı ejekülasyon (odinogazmi): Ejekülasyon sırasında ağrı, rahatsızlık duyma durumudur. Prostatit, üretrit, seminal vezikülit gibi enfeksiyon durumlarında görülebilir.

4) Orgazm Bozuklukları

Anorgazmi: Yeterli cinsel uyarıya rağmen orgazm olamama durumudur. Kadınlarda daha sık görülür. Spinal kort patolojilerinde, pelvik pleksusun hasar gördüğü durumlarda, radikal pelvik cerrahiler sonrası ortaya çıkabilir. Radikal prostatektomi sonrası %50 ye varan orgazm sorunları bildirilmiştir.

5) Genitopelvik Ağrı/Penetrasyon Bozukluğu

DSM-V tarafından kadında cinsel işlev bozukluğu cinsel istek/uyarılma bozukluğu, kadın orgazm bozukluğu, genitopelvik ağrı/penetrasyon bozukluğu olarak sınıflandırılmıştır. Genitopelvik ağrı/penetrasyon bozuklukları:

Disparoni: Cinsel ilişki sırasında ağrı olmasıdır. Kasık bölgelerinde acı, yanma, batma, huzursuzluk şeklinde kendini gösterir.

Vajinusmus: Vajinismus, vajinayı çevreleyen kasların spazmıdır. Vajene penis girişi imkansız ya da çok ağrılıdır. Vajinusmusta penis dışında herhangi bir nesnenin de (parmak, spekulum vb.) vajene girişi mümkün olmayabilir. Hastalar cinsel birliktelik veya vajene bir cisim girişini düşündüğünde dahi kasılma ve ağrı duyabilir.

KAYNAKLAR

1. Andreoli SP: Renal manifestations of systemic diseases. Semin Nephrol 1998;18: 270.
2. Steinberg PL et al: A standardized pain management protocol improves timeliness of analgesia among emergency department patients with renal colic. Qual Manag Health Care 2011; 20(1): 30–6
3. Borda AP, Charney-Sonnek F, Fonteyne V, et.al. Guidelines on pain management and palliative care. Arnhem, Netherlands: European Association of Urology (EAU), 2014
4. McAninch JW, Lue TF, editors. Smith& Tanagho's General Urology. 18th ed.: Mc Graw Hill;2013. p. 31-47 ISBN: 978-0-07-163260-7
5. Eisner BH et al: Ureteral stone location at emergency room presentation with colic. J Urol 2009;182(1): 165–8.
6. Wampler SM, Llanes M: Common scrotal and testicular problems. Prim Care 2010;37(3): 613–626
7. Green E, Ali Z: Flank pain and haematuria. BMJ 2009;339: b5443
8. Crawford ED: Management of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: The central role of the patient risk profile. BJU Int 2005;95(Suppl 4):

9. Ahyai SA, Gilling P, Kaplan SA, et al. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. Eur Urol. 2010 Sep;58(3):384-97.
10. Campbell-Walsh Urology, 11. edition, Chapter 75. pp. 1761-1795
11. Gravas S, Bach T, Drake M, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, et al. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) uploads/16-Male-Sexual-Dysfunction_2017_web. pdf: EAU; 2017 [cited 2017 10.06.2017].
12. Roehrborn CG. Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathophysiology, Epidemiology, and Natural History. In Campbell-Walsh Urology (Editors: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA), 11th Edition, Elsevier, Philadelphia 2016, Chap 103, 2425-2562
13. Campbell-Walsh Urology. Wein JA. Elsevier inc. 10th eds. Section XIV. Chapter 60. Yoshimura N, Chancellor MB (eds). 2014: 1786-1833
14. Campbell-Walsh Urology. Wein JA. Elsevier inc. 10th eds. Section XVII. Chapter 127. Jeung CK, Jennifer DY, Sihoe MD (eds). 2014: 3411-3430
15. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. The Journal of urology. 1997 Aug;158(2):481-7.
16. Swithinbank LV et al: The natural history of daytime urinary incontinence in children: A large British cohort. Acta Paediatr 2010; 99(7): 1031–6.
17. Kanematsu A et al: Objective patterning of uroflowmetry curves in children with daytime and nighttime wetting. J Urol 2010; 184(4 Suppl):1674–9
18. Burkhard FC, Lucas MG, Berghmans LC, et al. Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. © European Association of Urology (EAU). Urinary Incontinence in Adults-Limited Uptade March 2016.
19. EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence Malcolm G. Lucas, Ruud J.L. Bosch, Fiona C. Burkhard ve ark. Eur. Urol. 62 (2012),1130-1142
20. Lucas M, Bedretdinova D, Bosch J, Burkhard F, Cruz F, Nambiar A, et al. Guidelines on urinary incontinence. European Association of Urology. 2014.
21. Austin, P. F., et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 471
22. Bayrak O, Şen H, Yağcı F. Kadın inkontinansında tanı ve değerlendirme. Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi. Editör: Onur R, Bayrak O. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2015; 145-52
23. EAU Guidelines on Urinary Incontinence, 2016
24. Davis R, Jones JS, Barocas DA, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. J Urol 2012;188: 2473–81.
25. 4. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. J Urol.2000 Feb;163(2): 524-7.
26. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS Jr, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, Carroll PR. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy--part II: patient evaluation,cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up. Urology. 2001 Apr;57(4): 604-10
27. Wong LM et al: Creation and validation of a visual macroscopic hematuria scale for optimal communication and an objective hematuria index. J Urol 2010;184(1): 231–6.
28. Gore JL, Swerdlo RS, Rajfer J: Androgen deficiency in the etiology and treatment of erectile dysfunction. Urol Clin N Am, 32 (2005): 457-468
29. Nieschlag E, Behre HM (eds). Andrology: male reproductive health and dysfunction. 3rd edn. Heidelberg: Springer, 2010.
30. Çayan S, Kendirci M, Yaman Ö, Aşcı R, Orhan İ, Usta M, et al. Prevalence of erectile dysfunction in men over 40 years of age in Turkey: Results from the Turkish Society of Andrology Male Sexual Health Study group. Turk J Urol 2017; 43(2): 122-9
31. Jannini EA, Ciocca G, Limoncin E, Mollaioli D, Di Sante S, Gianfrilli D, et al. Premature ejaculation: old story, new insights. Fertil Steril. 2015;104(5): 1061-73
32. Ia Y, Li J, Shan G, Qian H, Wang T, Wu W, Chen J, Liu L. Relationship between premature ejaculation and depression: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95(35): 4620.
33. Shamloul R and Ghanem H: Erectile dysfunction. Lancet. 2013; 381: 153-165
34. McCool ME, Zuelke A, Theurich MA, Knuettel H, Ricci C, Apfelbacher C. Prevalence of Female Sexual Dysfunction Among Premenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Sex Med Rev. 2016;4(3): 197-212

Genitoüriner Sistemin Fizik Muayenesi

Semih TÜRK, Hüseyin Cihan DEMİREL

4 Bölüm

Teknolojik gelişmeler tanısal gücümüzü arttırsa da iyi bir anamnez ve ayrıntılı bir fizik muayene doğru tanıya gitme yolunda hekimlik sanatının temelini oluşturmaktadır. Tarafımıza başvuran her hastanın tam ve ayrıntılı fizik muayenesi yapılmalıdır. Genitoüriner sistem ile ilgili çoğu hastalık için sadece anamnez ve fizik muayene ile yaptığımız ilk değerlendirme sonucunda; uygun tanısal aracı seçebilir, tanı koyabilir, hatta medikal veya cerrahi tedavi gerçekleştirebiliriz.

GENEL DEĞERLENDİRME

Hastanın inspeksiyonu, ürolojik patolojiler açısından hekime önemli bulgular sunabilir. Örneğin ciltte sarılık ya da solukluk, kilo kaybı, kaşektik görünüm aklımıza altta yatan bir maligniteyi getirir. Jinekomasti, endokrinolojik bir hastalığa, prostat kanserinin hormonal tedavisine, adrenal ve testiküler tümörlere veya Klinefelter sendromuna bağlı olabilir.

Gelişme geriliği olan çocuklarda kronik üriner obstrüksiyon veya vezikoüreteral reflü zemininde gelişen üriner enfeksiyon aklımızın bir köşesinde bulunmalıdır. Skrotum ve alt ekstremitelerin ödemi, genitoüriner tümörlerin metastazlarına bağlı pelvik ve retroperitoneal lenf nodu obstrüksiyonlarında oluşabilir. İnguinal lenfadenopati penis derisinin ve skrotumun; şankroid, sifilitik şankr, lenfogranüloma venerum ve bazen gonore gibi enflamatuvar lezyonlarına bağlı görülebilir. Supraklaviküler lenfadenopati ise başta prostat ve testis kanseri olmak üzere herhangi bir genitoüriner malignite ile birlikte görülebilir.

BÖBREKLERİN MUAYENESİ

Böreklerin diyafram ve kostaların altında yerleşim gösterip, arkada Quadratus Lumborum ve Psoas kasları, önde periton, batın içi organlar ve abdominal kaslar ile çevrili bulunması fizik muayenesini güç kılar. İnspeksiyon bulgusu olarak ileri evre tümör veya perinefritik abse varlığında kostovertebral açıda dolgunluk görülebilir. Ayrıca renal travma sonrası yanda oluşan ve büyüyen

kitle görüldüğünde progresif hemorajiden şüpheleniriz.

Karaciğerin konumundan dolayı sağ böbrek çoğu insanda sola göre daha aşağı yerleşimlidir ve bu durum çocuklarda ve zayıf kadınlarda derin inspirasyon sırasında sağ böbreğin alt polünün palpe edilmesine olanak tanır. Erkeklerde ise abdominal kasların direnci ve böbreklerin daha kalın kas yapısıyla çevrelenip stabilize olması, bu sebeple pozisyondan ve diyafram hareketlerinden daha az etkilenmesi, yerleşim anomalisi olmadıkça veya anormal olarak büyümediği sürece palpe edilmesini imkansız hale getirir.

Renal palpasyon için birçok muayene metodu vardır. İçlerinde en sık uygulanan hastanın sırt üstü (supin) pozisyonda muayene edildiği Guyon yöntemidir. Hasta supin pozisyonda yatarken bir elle böbrek kostovertebral açıdan yukarıya kaldırılır. İnspiryum sırasında diyaframın böbreği itmesinden faydalanılarak, diğer el anterior abdomenden kostal sınıra doğru ilerletilir ve böbrek hissedilmeye çalışılır. Bir başka yöntemde ise hasta yan yatar, yukarıda kalan böbrek aşağıya ve orta hatta doğru geleceğinden iki el arasına alınarak palpe edilebilir. Çocuklarda vücut yapısının ince olması nedeniyle böbreklerin palpasyonu daha kolaydır. Yenidoğanlarda baş parmak önde, diğer parmaklar kostovertebral açı üzerinde olacak şekilde böbrekler palpe edilmeye çalışılır. (Glenard Yöntemi)

Muayenede genişlemiş bir renal kitle; tümör, kist, hidronefroz, kompansatuar hipertrofi veya polikistik böbrek hastalığını bize düşündürür. Bunun yanı sıra aynı bölgede retroperitoneal tümör, dalak, bağırsak, safra kesesi veya pankreas ile ilgili bir lezyonun olabileceği de unutulmamalıdır.

Akut inflame böbrekte ağrının yeri tam lokalize edilemez ve oluşan kas spazmı palpasyonu kısıtlar. Hasta oturur pozisyonda iken kostovertebral alanın perküsyonu ağrının daha net lokalize edilmesini ve hassasiyetin anlaşılmasını sağlar.

Derin inspirasyon anında üst abdominal kadran ve kostovertebral bölgenin oskültasyonunda, renal arter stenozu veya anevrizmasına bağlı olarak sistolik üfürüm duyulabilir.

Transillüminasyon; 1 yaşından küçük çocuklarda, lomber ve suprapubik kitlelerin vasfının anlaşılabilmesi açısından faydalı olabilir. Karanlık bir odada, ışık kaynağı kostovertebral açının posterioruna yerleştirilerek veya suprapubik kitleler için doğru açıyla abdomene yansıtılarak kitlenin ışığı geçirgenliği değerlendirilir. Işık, solid kitlelerden geçemezken, kist veya hidronefroz varlığında abdomene sönük kırmızımsı kor olarak yansır.

Radiküler ağrı çoğunlukla böbrek ağrısı ile karıştırılır. Bu nedenle hastalarda sinir kökü irritasyonu da değerlendirilmelidir. Radikülitte, irrite olmuş periferal sinir tarafından innerve edilen deri bölgesinde aşırı duyarlılık vardır. Kostovertebral alanın palpasyonu ile hassasiyetin başlangıç noktası bulunabilir. Sıklıkla postür bozuklukları, artritik değişiklikler, kostal kemik zedelenmesi, subkostal sinir sıkışması, iskelet anomalileri ve intervertebral disk hastalığı buna sebep olur. Flank insizyon uygulanan operasyonlardan sonra kostal sinirin ligamentler arasında sıkışması ile oluşan veya herpes zosterde döküntü öncesi T11 ve L2 arasın-

daki herhangi bir segmenti kapsayan ağrı da böbrek kökenli ağrıyı taklit edebilir.

MESANENİN MUAYENESİ

Mesanenin hissedebilmesi için en azından içinde 150 cc idrar olması gerekmektedir. Üriner retansiyon durumunda mesane göbek hizasına doğru çıkabilir ve orta hatta bir kitle gibi görünebilir. Kronik retansiyon durumunda mesane duvarı incelmiş olacağından distansiyonu değerlendirebilmek için perküsyon, palpasyondan daha faydalı olur. Dolu bir mesaneden perküsyon esnasında matite alınır. Mesane değerlendirilirken simfizis pubisten başlanarak matiteden rezonans sese geçene kadar perküsyon devam ettirilir.

Posterior üretral valv sonucu, obstrüksiyona sekonder hipertrofik mesanesi olan, özellikle erkek infantlarda ve erkek çocuklarda suprapubik derin palpasyon ile mesane sert kitle şeklinde hissedilebilir. Sliding inguinal hernide, herni kesesinin bir duvarını mesane oluşturabilir. Bu durumda mesane tam dolu iken skrotumun sıkılarak mesanenin daha da dolduğu görülebilir.

Mesane tümörlerinin çevre dokular ile olan ilişkisini değerlendirebilmek için bimanuel muayene bize görüntüleme yöntemleri ile elde edemeyeceğimiz bilgiler sunar. Muayenenin başarılı olması için anestezi altında yapılması daha uygun olur. Erkekler için rektumdaki, kadınlar için ise vajendeki parmakla mesane yukarıya doğru itilerek, abdomendeki elle suprapubik bölgenin derin palpasyonu ile mesanenin mobilitesi değerlendirilir. Tümörün mobil veya fikse olması invazyon derecesi açısından önemlidir.

ERKEKLERDE DIŞ GENİTALLERİN MUAYENESİ

Penis

Penis kanserleri nadir görülen bir hastalık olsa da çoğunlukla sünnet olmamış erkeklerde görülmektedir. Bu yüzden sünnet olmamış bir hasta muayene ediliyorsa, tümör veya balanit açısından prepisyum mutlaka retrakte edilip değerlendirilmelidir. Fimozis gibi retraksiyonun yapılamadığı durumlarda özellikle de hastanın kanlı penil akıntısı mevcut ise; prepisyumun, glans penisin ve üretranın değerlendirilebilmesi için dorsal kesi ya da sünnet yapılmalıdır. Parafimozis varlığında fimotik halkanın glansı boğması sonucu retrakte olmuş prepisyum ödemli ve kızarık izlenir.

Meatusun yeri incelenmeli; hasta hipospadias ve epispadias açısından değerlendirilmelidir. Üretra darlığına sekonder gelişen periüretrit, penis ventralinde hissedilen hassasiyete neden olabilir. Üretral akıntılar için gerekli mikrobiyolojik değerlendirme yapılmalıdır. Üretral meatus baş parmak ve işaret parmağı arasında ayrılarak; fossa navikularis; tümör, üretral kondilom ve kalkül açısından değerlendirilmelidir.

Penis şaftı palpe edilerek; peyronie hastalığı için tipik olan fibrotik plaklar değerlendirilir. Penis dorsal yüzde ve penis boyunca hissedilen ağrılı olabilen tromboze ven varlığında ise penis dorsalinde sert kordon benzeri yapı palpe edilir. Penis cildinde; vezikül, siğil, ülser gibi dermatolojik lezyonlara dikkat edilmelidir.

Skrotum ve İçerikleri

Skrotum cildi değerlendirildiğinde sebase kistler, hemanjiomlar, travma bulguları, kıl

foliküllerinin enfeksiyonuna bağlı püstüller, ödem ve yüksek derece varikoseli olan hastalarda dilate ven pakeleri görülebilir. Spontan skrotal fistül akla ürogenital tüberkülozu getirir.

Testisler iki elle ve parmak uçlarıyla nazikçe palpe edilmeli, kıvam ve boyut yönünden karşılaştırılmalıdır. Testisler normalde silgi kıvamında olup yüzeyleri düzgündür. Palpe edilen sert kitleler aksi ispat edilene kadar malign kabul edilmelidir. Skrotal kitlelerin solid ya da hidrosel, spermatosel gibi kistik olup olmadığını ayırt etmek için translüminasyondan yararlanılabilir.

Muayene sırasında testisler skrotumda palpe edilemeyebilir veya atrofik olabilir. Skrotumda palpe edilememesi halinde kremaster refleksini inhibe etmek için uyluk abduksiyona getirilir (kurbağa pozisyonu) ve anterior iliak çıkıntıdan skrotuma doğru inguinal kanal boyunca bir elle aşağıya doğru basınç oluşturup sıvazlarken, diğer elle testisin palpe edilmesi ve inebileceği en alt nokta belirlenmeye çalışılır. Orşiopeksi yapılmış, kabakulak geçirmiş, torsiyone olmuş ve ilerlemiş varikoseli olan hastalarda testisler yumuşak ve küçük olarak palpe edilebilir. Aşırı küçük testisler hipogonadizm veya Klinefelter sendromunu akla getirir.

Testislerin posteriorunda epididim palpe edilerek boyut ve endürasyon değerlendirilir. Ağrısız kronik endürasyon tüberküloz açısından şüphe uyandırır. Epididimdeki kitleler çoğunlukla spermatosel, kist, epididimit gibi benign lezyonlardır. Epididimitin akut evresinde testis ve epididimin palpasyonla ayırt edilmesi çok güçtür.

Spermatik kordu değerlendirmek için hasta ayakta muayene edilmelidir. Valsalva manevrası yapıştırılarak varikosel muayenesi gerçekleştirilir. İzole sağ testiküler varikosel, sağ testiküler vene ya da vena kavaya bası yapan retroperitoneal ve renal kitlelerin araştırılmasını gerektirir. Ductus deferensin palpasyonunda tesbih tanesi gibi nodüllerin ele gelmesi tüberkülozu düşündürür. Palpasyonla vas deferensin ele gelmemesi halinde; kistik fibrozisli hastalarda görülen konjenital bilateral vaz deferens yokluğu akla gelmelidir.

ERKEKLERDE PROSTAT MUAYENESİ VE REKTAL MUAYENE

Prostat kanseri, 55 yaş üstü erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en sık ikinci sebebi iken, 70 yaş üstü erkeklerde ise en sık sebebidir. Digital rektal muayene ile pek çoğu tedavi edilebilir aşamadayken saptanabilir. Mistry ve ark. tarafından yapılan meta-analizde digital rektal muayenenin prostat kanseri için duyarlılığı 53.2% iken, özgüllüğü 83.6% olarak bulunmuştur.

Digital rektal muayeneye başlamadan önce rutin idrar analizi için örnek alınması, prostatik sekresyonların kontaminasyonunu engellemek için önemlidir. Muayene genellikle hastanın ayakta iken önündeki masaya doğru dizleri hafif fleksiyonda eğildiği pozisyonda, diz-dirsek pozisyonunda veya dizlerini karnına çekerek yan yattığı pozisyonda gerçekleştirilir.

Rektal muayene ilk olarak anüsün inspeksiyonu ile başlar. Hemoroid, fistül, rektal kanser ve mukozal polip açısından değerlendirilir. Perianal bölgenin hassasiyeti ve bulbokavernöz refleks test edilmelidir. Digital

muayene prostatın palpasyonuna yönelik olsa da anal sfinkter tonusu kontrol edilmeli, rektum duvarı çepeçevre hissedilerek olası bir kitle açısından incelenmelidir. Anal sfinkter tonusunun artmış ya da azalmış olması benzer durumun üriner sfinkter ve detrusor tonusunda da olabileceğini bizlere düşündürür.

Prostat boyut, kıvam ve mobilite açısından değerlendirilmelidir. Prostat bezi genişledikçe göreceli olarak lateral sulkuslar derinleşir ve median sulkus oblitere olur. Rektal muayenede hissedilen prostat boyutu ile hastanın semptomları uyum göstermeyebilir. Normalde bezin kıvamı, kasılı haldeki başparmak tenar eminansı ile benzerdir. Konjesyone olmuşsa yumuşak, kronik enfeksiyonlarda endüre ve ilerlemiş kanserlerde tahta sertliğinde olabilir. Palpe edilen nodüllerin ayrımını yapmak oldukça zordur. Ayırıcı tanıda enfeksiyon kaynaklı fibrozis, granülomatöz prostatit, tüberküloz kaynaklı nodül, prostat taşı ve malignite aklımızda bulunmalıdır. İlerlemiş kanser olgularında kapsül invazyonundan dolayı prostat fikse olabilir.

Prostatik sekresyon elde edilmesi gerektiği durumlarda, işaret parmağının pulpası ile prostat lateral ve posterior kısmından orta hatta doğru sağılarak sekresyon elde edilir. Sekresyonun gelmemesi durumunda gerekli materyali elde edebilmek için masaj sonrası hastadan birkaç damla idrar yapması istenir.

KADINLARDA PELVİK MUAYENE

Kadın hastaların pelvik muayenesi esnasında erkek hekimlerin yanında mutlaka kadın bir hemşire ya da başka bir sağlık personeli bulunmalıdır. Muayene için hasta standart litotomi pozisyonunda olmalıdır. Dış genital yapılar ve vajen girişinin inspeksiyonu dikkatlice yapılmalıdır. Atrofik değişiklikler, genital siğiller, akıntı; üretra meatusunda olabilecek karünkül, mukozal hiperplaziler, kistler ve mukozal prolapsus değerlendirilir. Yenidoğanlarda ve çocuklarda vajinal vestibül, labial füzyon, hipertrofik klitoris ve labia majoranın skrotalizasyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Hastaya valsalva manevrası yaptırılarak sistosel ve rektosel kontrol edilmelidir. Stres üriner inkontinansı değerlendirmek için öksürük ile inkontinans provoke edilir ve hastanın idrar kaçırması değerlendirilir.

NÖROLOJİK MUAYENE

Nörolojik muayene, rezidüel idrar veya inkontinans varlığında, üroloji hastalarının değerlendirilmesine katkı sağlar. Duyusal dermatom haritasından faydalanılarak, nörolojik hasarın seviyesine göre duyusal defisit alanı lokalize edilebilir. Sakral kök ya da sinirlerinin hasarına bağlı olarak penis, skrotum, labium, vajina ve perianal bölgede duyusal defekt izlenebilir. Mesane ve anal sfinkter S2-S4 segmenti tarafından innerve edildiğinden, anal sfinkter tonusu, perianal cildin hissi, aşil tendon refleksi ve bulbokavernöz refleksi (BCR) bize mesane hakkında da bilgi verir. BCR, glans penis veya klitoris sıkıldığında anal kontraksiyon oluşmasıdır. Kontraksiyonu hissetmek için refleks muayenesi sırasında bir parmak rektuma yerleştirilmelidir. Hastaya foley katater takılı ise, BCR sonda çekilirken gözlenebilir.

Kremaster refleksi, uyluğun üst ve iç kısmının sıvazlanması ile aynı tarafta testisin yukarıya çekilmesidir. Yüzeyel refleks olması nörolojik disfonksiyon açısından bize kısıtlı bilgi sağlasa da testis torsiyonu, üst ve alt motor nöron hastalıkları ve L1-L2 omurga hasarından dolayı vücutta bulunmayabilir. Bu durum ayrıca fıtık ameliyatı sırasında ilioinguinal sinirin hasarına bağlı da oluşabilir. Çocuklarda bu refleksin aşırı aktif olması nedeniyle yanlış kriptorşidi tanısı konulabilir.

KAYNAKLAR

1. Meng MV. Physical examination of the genitourinary tract. In: McAninch JW, Lue TF, editors. Smith & Tanagho's general urology. 19th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2020.
2. Gerber, G.S. and Brendler, C.B. Evaluation of the Urologic Patient: History, Physical Examination and Urinalysis. In: Wein, A.J., Kavoussi, L.R., Novick, A.C., Partin, A.W. and Peters, C.A., Eds., Campbell-Walsh Urology, 10th Edition, Chapter 3, Elsevier Saunders, Philadelphia, 87-88. 2012.
3. Metin Sevük, Ahmet Danışman, Ürogenital sistem hastalıklarında semptomatoloji ve klinik muayene, Temel Üroloji, 4. baskı, 2011;55-69
4. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. J Am Board Fam Pract. 2003;16(2):95-101. doi:10.3122/jabfm.16.2.95

Renal Fizyoloji, İskemik – Obstrüktif Nefropati ve Renovasküler Hipertansiyon

Tufan SÜELÖZGEN, Yusuf Özlem İLBEY

5 Bölüm

RENAL FİZYOLOJİ

Böbrekler vücutta iç dengenin sağlanmasında rol alan en önemli organlardır. Vücut sıvılarının hacim ve içeriğinin, kan basıncının, pH'nın, su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi, hücre metabolizma ve katabolizması sonucu oluşan ve kana verilen artık ürünlerin toksik düzeye ulaşmadan vücuttan uzaklaştırılması gibi fonksiyonların yanında, eritropoietin, renin ve 1,25 dihidroksikolekalsiferol (aktif vitamin D3) gibi hormonları salgılayarak eritropoezis ve kemik yapımı ile kan kalsiyum düzeylerinin düzenlenmesi gibi fonksiyonlar böbrekler tarafından düzenlenmektedir.

GLOMERULER FİLTRASYON

Böbreğin ana görevi kanı filtrelemektir. Böbrek, kalpten gelen kanın %20'sini alır. Yetişkinde dakikada ortalama 5 litre kan kardiyak akımda sirküle olur. Kan ana renal arteri geçtikten sonra, daha küçük olan interlobar, arkuat ve interlobular arterlerde afferent arteriollere ulaşıncaya kadar ilerler. Bu noktada kan glomerular apparattan glomerüller kapillere geçiş yapar. Bir dakikada böbrekten süzülen plazma miktarı GFR olarak tanımlanır ve birimi mL/dk'dır. Erişkinde GFR ortalama 125 mL/dk'dır ve böbreklerin bir dakikada 125 mL plazmayı filtre ettiği anlamına gelmektedir. Glomerüler zar üzerinden pasif filtrasyon gerçekleşir. Glomerüler filtrasyon oranı (GFR), membrandaki filtrasyon harekerlerinin bir yansımasıdır ve bu değer Bowman boşluğu ile glomerüler kapiller arasındaki hidrolik ve onkotik basınç farklarını gösterir.

$$GFR = L_pS \times (\Delta Hydraulic\ pressure - \Delta Oncotic\ pressure)$$

Lp: Glomerüler geçirgenlik, S:Glomerüler yüzey alanı

Renal plazma akımı, glomerüler geçiş yeteneği ve onkotik basınç GFR'yi etkilemesine ragmen, asıl belirleyici hidrolik basınçtır. Bu nedenle akut üriner obstrüksiyonlarında GFR çok çabuk etkilenebilir.

GFR direkt hesaplanmadığı için, bu değer renal klerense dayanarak hesaplanır. GFR'yi gösterecek en ideal madde; stabil

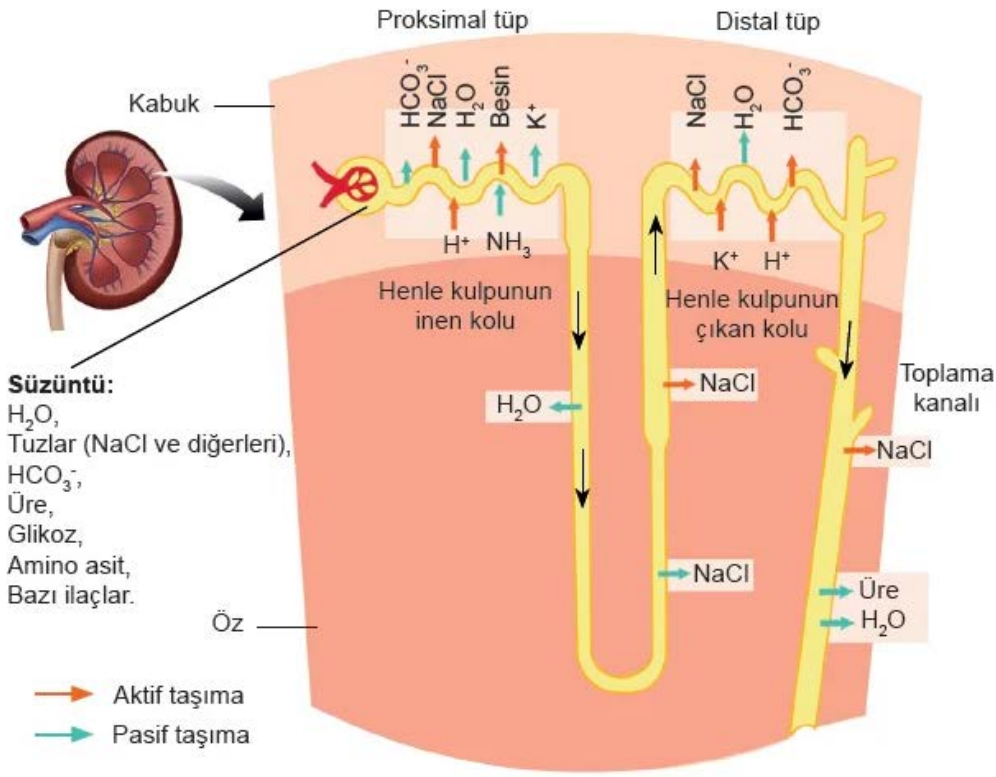
plasma konsantrasyonu olmalı, bu madde glomerül boyunca rahatça filtre edilebilmeli, salgılanmamalı, reabsorbe ya da metabolize edilmemelidir. Bu şartlar altında, salınan bu maddenin miktarı bize filtasyonu direkt gösterecektir ve GFR hesaplanmasında kullanılabilecektir. Endojen kreatinin hesaplaması, GFR tahmini olarak klinikte en uygun belirteçtir.

NEFRON YAPISI VE GÖREVLERİ

Süzüntü glomerüler aparattan renal tübüle geçtikten sonra, çözünenler tübülün içine ve dışına geçer. Reabsorbsiyon; tübüler lümenden kana geri hareketi tanımlar ve sekresyon; kandan tübüler lümene hareketi gösterir. Taşıma mekanizmaları transselüler ve paraselüler tarzda gerçekleşir. Renal tübül, farklı fonksiyonların yer aldığı anatomik bölümlere ayrılır. Proksimal tübülden (PKT) başlayarak, glomerüler filtratın yaklaşık %60'ı yeniden emilir. Normal şartlar altında PKT; filtrelenmiş sodyum, potasyum ve kalsiyumun %65'ini; ayrıca filtrelenmiş fosfat, su ve bikarbonatın %80'ini, filtrelenmiş glikoz ve amino asitlerin %100'ünü reabsorbe eder. PKT ayrıca idrar asitlenmesi için gerekli olan glutaminden amonyak üretiminden de sorumludur. Proksimal tübülün sonrasında Henle kulpuna ulaşılır. Henle kulpu ince inen kol, ince çıkan kol, medüller kalın çıkan kol ve kortikal kalın çıkan kol olarak ayrılır. Her segment farklı görev ve aktivitede rol oynasa da, henle kulpunun genel görevi filtrelenmiş sodyumun %25-%30'unu reabsorbe etmek ve yüksek konsantrasyonlu medüller interstitium için zemin hazırlamaktır. İnce inen kol yüksek derecede su geçirgen olup, ince ve kalın çıkan kollar su geçirgen değillerdir. Distal tübül, ilk olarak distal kıvrımlı tübül ve bağlantı tübülünü içerir. Bu segmentlerde sodyum ve kalsiyum geri emilimi meydana gelir. Bundan sonra kortikal ve medüller toplayıcı tübüllerin biraz farklı işlevler gösterdiği toplayıcı tübülle karşılaşılır. Medüller toplayıcı tübülde, iki düzenlenmiş su ve üre geçirgenliği kontrolü vardır, bu da toplayıcı tübülün bu alanının idrarı plazmadan çok daha yüksek bir düzeye konsantre etmesine izin verir. (Şekil 1)

Asit-Baz Dengesi

Normal kan pH'sı 7.34-7.45 gibi dar bir aralıkta iken, idrar pH'sı 4.5-8 arasında değişerek, bu dar aralığın korunmasına katkı sağlamaktadır. Böbrek fizyolojisi, homeostatik asit-baz dengesini korumak için kritik öneme sahiptir. Asit yük dengesini korumak için vücudun temel üç mekanizması kandaki tamponlar, akciğerler tarafından CO2 atılımı ve HCO3 aracılığıyla H+ atılımı olsa da; böbrek çoğunlukla H+ ve HCO3- taşınmasını düzenleyerek etki eder. Bikarbonat, böbrek tarafından düzenlenen ana tampondur ve filtrelenmiş bikarbonatın yaklaşık %80'i proksimal tübülde emilir. Kalan %20 'nin yaklaşık yarısı kalın çıkan Henle kulpunda ve yarısı da toplayıcı kanalda emilir. Tüm bu bölgelerde, bikarbonatın hareketi H+'in hareketiyle yakın ilişkilidir. Asit baz dengesizliğinin kaynağı temelde aşırı bikarbonat atılımı (metabolik asidoz) veya bozulmuş bikarbonat atılımıdır. (metabolik alkaloz) Ürolojik pratikte görülen renal tübüler asidoz (RTA) genelde tip 1 RTA veya diğer adıyla distal RTA'dır. Tip 1 RTA'da,



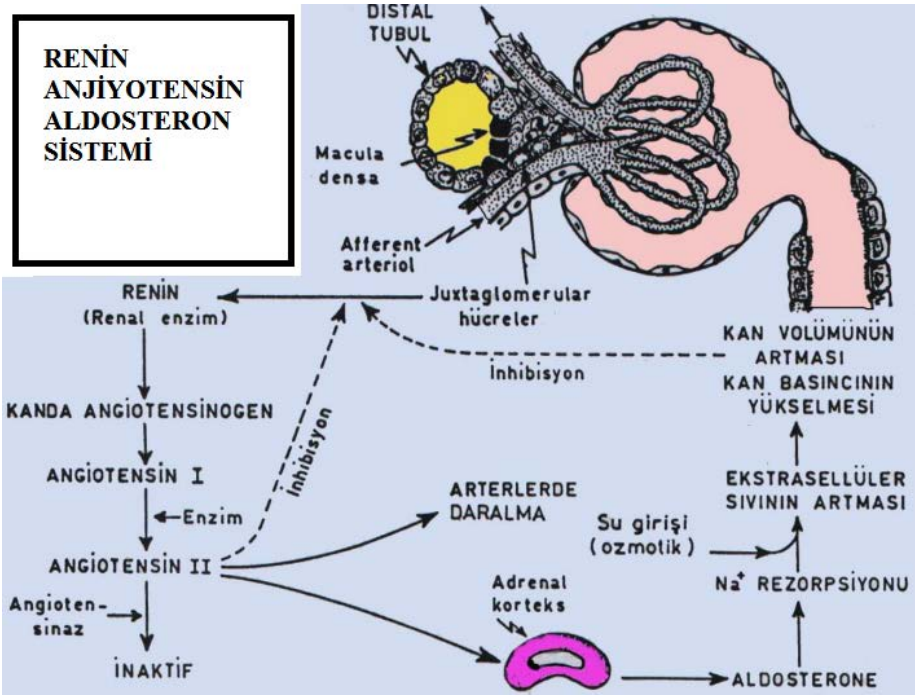
Şekil 1. Nefron yapısı ve tübüler fonksiyon

H+ distal nefrondan salgılanamaz, bu da yüksek üriner pH (5.5 üzeri), düşük serum HCO3 seviyesi ve düşük üriner sitratın görüldüğü hiperkloremik metabolik asidoza sebep olur. Tip 1 RTA tekrarlayan kalsiyum fosfat taş oluşumuyla ilişkilidir.

RENAL HORMON ETKİLERİ

Vazokonstriksiyon

Vazokonstriksiyonun düzenlenmesinde birden fazla hormon yer alır. Önemli bir faktör, böbrek kan akımının azalmasına yanıt olarak böbreğin pro-renini renine dönüştürdüğü ve dolaşıma renin saldığı renin-anjiyotensin sistemidir. Renin, esas olarak akciğerlerde anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aracılığıyla anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştürür. Anjiyotensin II, böbrekteki AT1 ve AT2 reseptörleri ile etkileşime girerek efferent arteriyolde vazokonstriksiyona, aldosteron salınımına ve sodyum tutulmasına yol açar. Anjiyotensin II'nin net etkisi, sistemik vasküler direnci arttırmak ve renal kan akımı azaldığında GFR'yi korumaktır. Renin-anjiyotensin sisteminin dışında diğer ajanlar da önemli roller oynar. Norepinefrin, tüm majör renal kan damarlarını α1 reseptörü aracılığıyla



Şekil 2. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi

vazokonstrikte eder. Anjiyotensin II, antidiüretik hormon, trombin, sitokinler, reaktif oksijen türleri ve vasküler endotel üzerine etki eden kesme kuvvetleri tarafından uyarılan endotelin salınımı, vasküler düz kas hücresi vazokonstriksiyonuna neden olur (Şekil 2). Endotelin bilinen en güçlü vazokonstriktördür. Vazopressin, kan damarı duvarlarındaki V1 reseptörü aracılığıyla vazokonstriksiyonu doğrudan uyarır. Atriyal natriüretik peptit, hacim genişlemesi durumlarında atriyal duvarın gerilmesine yanıt olarak atriyum tarafından salınır. Sırasıyla afferent arterioler vazodilatasyon ve efferent arteriolar vazokonstriksiyona sebep olur. Ayrıca medüller toplayıcı kanalda sodyum geri emilimini inhibe ederek GFR ve natriürezi arttırır.

Vazodilatasyon

İki gaz, vazodilatasyonu uyarmak için böbrek seviyesinde hormon görevi görür. Nitrik oksit (NO), nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile sentezlenir. Vasküler kayma stresi, NOS ekspresyonuna yol açar, bu da NO üretimini düzenler. NOS inhibisyonu renal vasküler direnci arttırır ve glomerüler filtrasyon hızını azaltır. Karbon monoksit (CO), hem bozunmasını katalize eden ve CO'nun yanı sıra demir ve biliverdin oluşumuna neden olan temel bir enzim: hem oksijenaz tarafından üretilir. Artan CO üretimi, böbrekte vazodilatasyona sebep olabilir ve katekolamin kaynaklı vazokonstriksiyona karşı koyabilir. Ayrıca CO'nun antiinflamatuar, antioksidan ve sitoprotektif etkileri kanıtlanmıştır.

Kırmızı Kan Hücresi Üretimi

Böbrek, kırmızı kan hücresi (RBC) seviyelerinin izlenmesinde ve düzenlenmesinde rol oynayan ana organdır. Bunu eritropoietin (EPO) aracılığıyla yapar. Bazal RBC üretimi kabaca 10 RBC/saat'tir, ancak bu oran anemi veya hipoksi zamanlarında büyük ölçüde artabilir. EPO üretiminin büyük kısmından böbrek sorumludur (%90), karaciğer ise daha küçük bir miktarda (%10) katkıda bulunabilir.

Kronik inflamasyon ve böbrek yetmezliği durumlarında eritropoez azalır. Bu nedenle anemi, böbrek yetmezliğinin sonraki aşamalarında yaygındır. Bunun nedeni, böbrek içindeki fonksiyonel EPO üreten hücrelerin sayısındaki azalmanın bir sonucu olarak azalmış EPO seviyeleridir.

Kemik Mineralizasyonu

Böbrek, D vitamini aktivitesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. D vitaminin ana kaynağı, öncü bileşik kolekalsiferolün (D3 vitamini) dermal sentezi veya D3 vitamini ile güçlendirilmiş gıdaların diyet alımı yoluyladır. D3 vitamini minimum biyolojik aktiviteye sahiptir. Karaciğerde 25-hidroksilazın etkisiyle 25-hidroksikolekalsiferol (kalsidiol) oluşturmak üzere hidroksillenir. Kalsidiol molekülü, D vitamini bağlayıcı proteine bağlanır ve böbrek tübüler hücreler tarafından filtre edilip yeniden emildiği böbreğe taşınır. Tübüler hücrede, D3 vitamini ayrıca, kalsidiolden 100 kat daha güçlü biyolojik olarak aktif form olan inaktif 24,25-dihidroksikolekalsiferol veya 1,25-dihidroksikolekalsiferol (kalsitriol) üretmek için 1a-hidroksilaz ve 24a-hidroksilaz tarafından hidroksillenir. Kalsitriol üretimi, kalsidiol seviyelerinin yanı sıra, 1α-hidroksilaz seviyeleri tarafından düzenlenir.

Genel olarak parathormon; kemik rezorpsiyonunu artırarak, kalsiyumun renal reabsorpsiyonunu ve fosfor atılımını artırarak, kalsitriol üretimini uyararak normal serum kalsiyum ve fosfor seviyelerini korur.

İSKEMİK NEFROPATİ VE RENOVASKÜLER HİPERTANSİYON

Renovasküler hastalık, böbrek perfüzyonunun azaldığı durumları ifade eder. Bu, hipertansiyon yokluğunda ortaya çıkabilir. İskemik nefropatide azalmış GFR, renal otoregülatuar kompanzasyon seviyelerinin ötesinde azalmış renal kan akımı ile ilişkilidir. Buna karşılık, renovasküler hipertansiyon, ilişkili iskemik ve hipertansif böbrek hasarı olan veya olmayan arteriyel basınçta

Tablo 1. Fibröz renal arter hastalıklarının sıklığı ve doğal seyri

LEZYON	SIKLIK (%)	PROGRESYON RİSKİ	BÖBREK FONKSİYONLARINDA DÜŞÜŞ
Intimal fibroplazi ve Medial hiperplazi	10	++++	++++
Perimedial fibroplazi	10-25	++++	++++
Medial fibroplazi	70-85	++	-

bir artış ile karakterize klinik bir sendromdur. En yaygın nedeni, renal arterin doğal lümen çapının %50'den fazla daralması olarak tanımlanan renal arter stenozudur (RAS). RAS tek taraflı veya iki taraflı olarak iki ana alt tipe ayrılır. Aterosklerotik RAS, vakaların %60- %80'ini, geri kalanını ise fibromüsküler displazi oluşturur. Renovasküler hipertansiyonun diğer nadir nedenleri arasında arteriyel anevrizma, arteriyovenöz malformasyon, dış renal arter kompresyonu, nörofibromatoz tip 1 ve Williams sendromu bulunur. Hipertansiflerin sadece %5'ini etkilese de, renovasküler hastalığın 50 yaşından büyüklerin %5-%15'inde böbrek yetmezliğinin nedeni olduğu tahmin edilmektedir ve son dönem böbrek hastalığı popülasyonunun %10-%20 'sini oluşturabilir. Aterosklerotik renal arter hastalığı ağırlıklı olarak 40 -70 yaş arasındaki hastaları etkiler. Genellikle renal arterin proksimal üçte biri tutulur ve hastaların %70-%80'inde renal ostiumda aort plağı bulunurken, kalan %30'unda renal arter ostiyumunun genellikle 1-3 cm distalinde ostial olmayan daralma görülür. Aterosklerotik renal arter hastalığının aksine, dört tip fibromüsküler displazi vardır: medial fibroplazi, perimedial fibroplazi, intimal fibroplazi ve medial hiperplazi. Medial, perimedial ve intimal fibroplastik lezyonlar sırasıyla %30, %5 ve %5 insidans ile renal arteri etkileyebilir ve sırasıyla tüm fibröz renal arter hastalıklarının %70 -%85, %10 -%25 ve %10'unu temsil ederler. Dördüncü tip fibröz displazi olan medial hiperplazi, tüm fibröz displastik lezyonların sadece %2-%3'ünü oluşturur.

Medial fibroplazi, neredeyse yalnızca 25-50 yaş arasındaki kadınlarda görülür. Bu lezyon anjiyografide karakteristik "boncuk dizisi" görünümüne sahiptir ve genellikle her iki renal arteri de içerir. Lezyonlar ana renal arterin distal yarısını içerir ve dallara uzanabilir. Bu hastaların tam oklüzyona ilerlemeleri veya genel böbrek fonksiyonlarında bir azalma yaşamaları beklenen bir durum değildi.

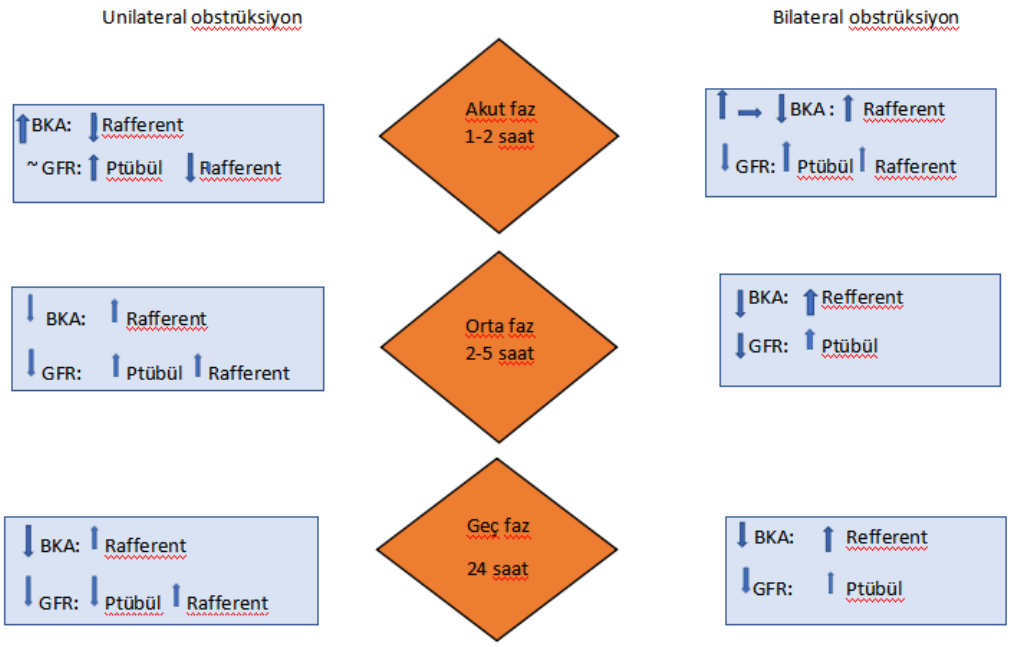
Perimedial fibroplazi de hemen hemen yalnızca kadınlarda görülür, ancak bunlar daha gençtir (5 -15 yaş arası). Stenoz klasik olarak orta arterde oluşur. Tedavi edilmezse, perimedial fibroplazi sıklıkla renal oklüzyona ve renal fonksiyon kaybına kadar ilerler.

İntimal fibroplazi, fibromüsküler displazi vakalarının %10'unu oluşturur ve ağırlıklı olarak çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Bu fibroplazi formu, internal elastik laminanın bozulması ile komplike olabilir ve bu nedenle diseksiyon, arteriyel duvar hematomu ve böbrek enfarktüsü ile sonuçlanabilir. Müdahale edilmemesi durumunda ilerleme ve böbrek fonksiyon kaybı ile sonuçlanması muhtemeldir. Medial hiperplazi, sıklıkla anjiyografik olarak intimal fibroplaziden ayırt edilemeyen nadir bir hastalıktır (Şekil 3).

Tanı

Aşağıdaki belirti ve semptomların varlığında renovasküler hipertansiyondan şüphelenilmelidir (Tablo 2).

Renovasküler hipertansiyonu olan çoğu hastada etkili KB kontrolü sağlanabildiğinden ve altta yatan bir vasküler lezyonun düzeltilmesinin uzun süreli KB kontrolü veya böbrek fonksiyonunun korunması ile sonuçlanıp sonuçlanmadığı belirsiz oldu-



Şekil 3. Üreteral obstrüksiyon sırasında fonksiyonel değişikliklerin özeti: ~, küçük değişiklikler; GFR, glomerüler filtration hızı; Ptübül, tübüler hidrolik basınç; Rafferent, afferent arteriolar direnç; BKA, böbrek kan akımı; Refferent, efferent arteriolar direnç

Tablo 2.

1.	Grade III veya IV hipertansif retinopati kanıtı olan şiddetli veya refrakter hipertansiyon
2.	Özellikle normotansif veya önceden iyi kontrol edilen hipertansif hastalarda ani başlayan orta ila şiddetli hipertansiyon
3.	20 yaşından önce (erken başlangıçlı) veya 50 yaşından sonra (geç başlangıçlı), özellikle ailesinde hipertansiyon öyküsü olmayanlarda hipertansiyon başlangıcı
4.	Hipertansiyon, ACE inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokerlerinin (ARB'ler) kullanımı veya diğer antihipertansif ajanların kullanımı ile kan basıncının (KB) düşmesi ile birlikte açıklanamayan böbrek fonksiyonu kötüleşmesi
5.	Diüretik kullanımı ile hipertansiyonun paradoksal kötüleşmesi
6.	Açıklanamayan tekrarlayan kalp yetmezliği atakları ve "flaş" pulmoner ödem
7.	Her iki tarafa yayılan bir sistolik-diyastolik abdominal üfürüm varlığı
8.	Yaygın vasküler hastalığın varlığı ve/veya kolesterol embolizasyonu kanıtı

ğundan, renovasküler hipertansiyon testi, ancak revaskülarizasyon ciddi olarak düşünülüyorsa yapılmalıdır.

Renovasküler hipertansiyon için çoklu tarama testleri mevcuttur. Geçmişte intravenöz piyelografi (IVP), plazma renin aktivitesinin ölçümü ve böbrek sintigrafisi kullanılıyordu, ancak bunların yerini daha hassas ve spesifik teknikler aldı. Şu anda, en yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü sağlayan noninvaziv tarama testleri manyetik rezonans anjiyografi (MRA), spiral bilgisayarlı tomografi (BT) ve dupleks Doppler ultrasonografidir.

HASTALIĞIN YÖNETİMİ

Medikal Terapi

Renovasküler hipertansiyonu olanlarda kan basıncı kontrolü, hastaların %90'ından fazlasında tek başına medikal tedavi ile sağlanabilir. AT2 üretimini inhibe eden (ACE inhibitörleri) veya reseptör bölgesini (ARB'ler) bloke eden ilaçların özellikle etkili olduğu gösterilmiştir. Çünkü hipertansiyon sıklıkla renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonunun sonucudur.

Medikal tedavi, kan basıncını kritik bir seviyenin altına düşürebilir ve arteriyel lezyonun distalinde devam eden renal iskemiyi indükleyerek, tübüler atrofi, interstisyel fibroz, glomerüloskleroz ve etkilenen böbrek(ler)de ilerleyici fonksiyon kaybı ile sonuçlanabilir.

Renovasküler hipertansiyonu olan hastalarda antihipertansif ajanlar kullanıldığında böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir.

Perkütan Müdahale

Perkütan transluminal renal arter anjiyoplasti (PTRA), stenotik renal arterlerin balon uçlu bir kateter ile dilate edildiği anjiyografik bir tekniktir.

Restenoz oranı yaklaşık %15-%25 arasındadır. Daha önceki birçok çalışmanın sonuçları, stentlemeli PTRA'nın hipertansiyon kontrolünü iyileştirebileceğini veya kür sağlayabileceğini öne sürse de, daha yakın tarihli çalışmalar, kan basıncı kontrolü için stentleme ile revaskülarizasyonun etkinliği hakkında soru işaretleri ortaya çıkarmaktadır.

Cerrahi Tedavi

ACE inhibitörlerinin, ARB'lerin, statinlerin ve PTRA'nın ortaya çıkmasıyla birlikte, renal arterin cerrahi revaskülarizasyon ve rekonstrüksiyonuna duyulan ihtiyaç azalmıştır.

OBSTRÜKTİF NEFROPATİ

Obstrüktif nefropati, tüm böbrek yetmezliği vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturur. Hidronefroz kadınlarda 20-60 yaş arasında daha sıktır ve sebebi gebelik ve jinekolojik malignitelerdir. Erkeklerde ise 60 yaştan sonra daha sıktır ve sebebi prostatik hastlıklardır. İdrar yolu obstrüksiyonunun klinik prezentasyonu; obstrüksiyonun yeri, derecesi ve kronikliğine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Toplayıcı sistemin gerilmesine sekonder yan ağrısı, akut obstrüksiyonu olan hastalarda en sık görülen semptomdur ve tipik olarak batın alt kadranlara ve testislere veya etkilenen tarafta-

ki labiaya yayılabilen ve genellikle bulantı veya kusma ile ilişkili olan dayanılmaz bir ağrıdır. Buna karşılık, kronik üriner trakt obstrüksiyonu genellikle nispeten ağrısız bir fenomendir ve hastalar tamamen asemptomatik olabilirler. Üriner sistemdeki obstrüktif durumlarla ilgili önemli bir endişe, böbrek fonksiyon bozukluğuna ilerleyebilmesidir. İlerleme iki şekilde görülebilir; 1-Düzeltilmemiş kısmi obstrüktif lezyon (üreteropelvik bileşke [UPJ] obstrüksiyonu), 2-Daha önce obstrükte olmuş, bir dereceye kadar böbrek hasarı oluşturmuş, ancak düzeltilmiş obstrüksiyon (yani posterior üretral valfler). Hidronefrozun tespiti basit olmasına rağmen, böbrek fonksiyonunu korumak için cerrahi müdahale gerektirip gerektirmediğinin belirlenmesi çok daha zordur. Böbreğin fonksiyonunun zarar görmesi, obstrüksiyona müdahale için belirleyicidir. Üriner trakt obstrüksiyonundan kuşkulanan olgularda idrar tekiki ve mikroskopisi mutlaka gereklidir. GFR ölçümü, böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi için altın standarttır ve böbrek yetmezliği tanısında kullanılmaktadır. Üriner trakt obstrüksiyonu kuşkusu bulunan olgularda birinci seçenek görüntüleme ultrasonografidir. Ucuz, erişilebilir, iyonize radyasyon maruziyetine neden olmayan bu görüntüleme böbrek yetmezliği olgularında güvenle kullanılmaktadır. Hidronefroz, altta yatan bir obstrüksiyon olduğunu düşündürse de hidronefroz bir anatomik bulgudur, fonksiyonel bir bulgu değildir. Tek başına hidronefroz varlığı, üriner trakt obstrüksiyonu göstergesi olmayabilir. Akut üriner obstruksiyonlu olguların %50'sinde renal ultrasonografi olağan görülmektedir. Renkli doppler US, mesanedeki üreterik jet akımı göstermesi nedeniyle, obstruktif-non obstruktif ayrımını yapmada kullanılabilen bir başka araç olarak öne çıkmaktadır. Ancak bu değerlendirmenin yapılabilmesi için hastanın hidrate edilmesi ve karşılaştırılacak normal fonksiyon gösteren bir kontralateral böbreğin bulunması gerekmektedir. Ultrasonun öncelikli kullanımı, gebeler ve pediatrik yaş grubudur. Aynı zamanda taş hastalığının takibinde de kullanılabilir. 99mTc-MAG3, böbrekler tarafından yüksek ekstraksiyonu, hızlı klirensi, düşük radyasyon dozu ve tübüler sekresyonu nedeniyle öncelikli tercih edilen nükleer renal fonksiyon değerlendirme tetkikidir. Tübüller tarafından aktif olarak salgılanan 99mTc-MAG3'ün aksine, 99mTc-DTPA neredeyse sadece glomerüler filtrasyon ile uzaklaştırılır ve bu nedenle GFR ölçümü için en uygun ajandır. Bununla birlikte, DTPA ile toplayıcı sistemin yeterli görüntülemesi GFR'ye bağlıdır ve böbrek yetmezliği olan hastalarda ve böbrek fonksiyonunun olgunlaşmamış olması nedeniyle 6 aylıktan küçük hastalarda kullanımı sınırlıdır.

- T1/2 <10 dakika: non obstruktif
- T1/2 10-20 dakika: obstrüksiyon kuşkulu
- T1/2 >20 dakika: obstruktif

Bilgisayarlı tomografi, hızlı, güvenli ve oldukça fazla anatomik bilgi veren bir tetkiktir ve günümüzde üriner trakt obstrüksiyonu kuşkulu olgularda yaygın kullanılan bir görüntüleme seçeneğidir. Taş hastalığında %96 sensitivite ve %100 pozitif prediktif değeri mevcuttur ve indinavir taşı dışında tüm taşları gösterir, bunlara muko-

id matrix taşları da dahildir. Daha kapsamlı değerlendirme için BT Ürografi de kullanılmaktadır. BT ile ilgili en önemli endişe yüksek radyasyon maruziyetidir. Çocuklarda bu endişe daha yüksektir. MR Ürografi de oldukça fazla anatomik ve fonksiyonel bilgi veren aynı zamanda iyonize radyasyona maruz bırakmayan bir görüntüleme metodudur. Ancak taş hastalığını göstermede oldukça başarısızdır çünkü T1 ve T2 ağırlıklı görüntülemelerde taşlar boşluk olarak görünür. MR'ın en büyük riski, ciddi böbrek yetmezliği olan olgularda godolinium kullanılan çekimler sonrası gelişen nefrojenik sistemik fibrozistir. Intravenöz pyelografi (IVP) yerini BT'ye bırakmış, opaklı bir görüntüleme yöntemidir. Böbrek yetmezlikli olgularda, kontrast allerjisi olan olgularda ve gebelerde kullanılmamaktadır. Whitaker Testi böbreğe perkütan yolla bir iğne konması ve 10cc/dk 'dan opak madde verilmesi, eşzamanlı mesane içi basınçların ürodinamik kateterlerle ölçüldüğü oldukça invaziv bir testtir. Kullanımı sınırlı olmasına karşın görüntüleme metodları ile netleştirilemeyen üriner trakt obstrüksiyonu kuşkulu olgularda bir seçenektir. <15 cm H20 normal, 15-22 kuşkulu, >22 obstruktiftir. Retrograd pyelografi(RGP), sistoskopi sonrası üst üriner sisteme opak enjeksiyonu ile yapılan bir görüntülemedir ve anatomiyi ve obstrüksiyonun yerini belirlemede oldukça yeterlidir. Antegrad pyelografi, RGP'nin kullanılamadığı durumlarda kullanılan tekniktir. Erken obstrüksiyon ile ilişkili histolojik düzensizlikler esas olarak böbreğin tubulointerstisyel kompartmanına lokalizedir ve masif tübüler genişleme, ilerleyici tübülointerstisyel fibroz, inflamatuar hücre infiltrasyonu ve apoptotik renal tübüler hücre ölümünü içerir. Uzun süren obstrüksiyon durumunda glomerulosklerоz gelişir. Bunun nedeni muhtemelen kronik inflamasyon ve hiperfiltrasyon hasarıdır. Erişkin böbreklerde renal obstrüksiyon sırasında apoptotik hücre ölümüne renal tübüler hücreler en duyarlıyken, neonatal böbreklerde glomerüler ve tübüler hücreler apoptotik hücre ölümüne duyarlıdır. Unilateral obstrüksiyonda, böbreğin vasküler sistemi, prostaglandin E2 (PGE2) ve NO gibi vazodilatörlerin salınımının aracılık ettiği renal kan akışındaki artış ile, azalan GFR'yi telafi etmeye çalışır. Unilateral üreter obstrüksiyonunda ilk 1-2 saatte renal kan akımı artar. 3-4 saatte azalmaya başlar ve obstrüksiyondan 5 saat sonra belirgin olarak azalır. Bilateral ya da soliter böbreğin obstrüksiyonu halinde ilk 90 dakika müphem bir kanlanma artışı, takiben kan akışında azalma görülür. Üreter basıncının başlangıçta yükseldiği ancak 24 saatte hızla obstrüksiyon öncesi basıncına düştüğü unilateral Obstrüksiyonun aksine, bilateral obstrüksiyonda üreter basıncı en az 24 saat yüksek kalır. İntratübüler basınçtaki bu uzun süreli yükseklik, bilateral obstrüksiyonda gözlenen GFR'deki azalmaya katkıda bulunur. Uzun süreli obstrüksiyondan sonra GFR'deki azalma, renin-anjiyotensin sisteminin aracılık ettiği afferent arteriolar vazokonstriksiyona bağlıdır. (Şekil 3) Obstrüksiyondan sonra, proksimal tübülde, inen kolda ve toplamayıcı kanallarda aquaporin su kanallarında düzensizlik vardır ve bu uzun süreli poliüriye katkıda bulunabilir. Bilateral üreteral obstrüksiyonun giderilmesinden sonra sodyum atılımı

unilateral'den daha fazladır çünkü bilateral obstrüksiyonda sodyum, su, üre ve diğer ozmotik maddelerin tutulumunda ve ANP'de artış vardır. Bunların tamamı natriürezi stimüle eder. Obstrüksiyonun giderilmesinden sonra böbrek fonksiyonunun iyileşmesi; süre, derece, hastanın yaşı, temel böbrek fonksiyonu, toplayıcı sistem uyumu ve enfeksiyona bağlıdır. Üreteral obstrüksiyon, obstrüksiyon giderildikten sonra konsantrasyon, asidifikasyon ve elektrolit transportunda uzamış bozulmalara yol açabilir. Kompansatrif böbrek büyümesi artan yaşla birlikte giderek azalır. Böbrek büyümesine rağmen, doğumdan sonra nefronlarda veya glomerül sayısında bir artış olmaz. Akut tam üreteral obstrüksiyon hızlıca giderildiğinde, GFR'nin tam iyileşmesi görülebilir, ancak daha uzun tam üreteral obstrüksiyon süreleri, GFR'nin geri dönüşünün azalmasıyla ilişkilidir. Postobstrüktif diürez, hacim artışı ve solüt birikimini içeren fizyolojik bir diürezin ve böbrek tübülünde çözünen maddeler için medüller gradyan ve taşıma süreçlerinin düzensizliklerini içeren patolojik bir diürezin bir sonucudur. Distandü mesaneler hızlı bir şekilde dekomprese edilmelidir. Kademeli dekompresyonun rolü yoktur, çünkü bu hematüri veya postobstrüktif diürezi sınırlamaz.

KAYNAKLAR

1. Chi T,Park M. Renal physiology and pathophysiology including renovascular hypertension. Campbell-Walsh Urology. 12th Edition, Partin AW, Dmochowski RR,Kavoussi LR, Peters CA eds. WB Saunders Co, Vol 2, 2020: 8837-8906.
2. Craig AP, Kirstan KM. Pathophysiology of urinary tract obstruction. Campbell-Walsh Urology. 12th Edition, Partin AW, Dmochowski RR,Kavoussi LR, Peters CA eds. WB Saunders Co, Vol 1, 2020: 3473-3590.

Temel Laboratuar Teknikleri

Erdal YILMAZ

6 Bölüm

İdrar, kan, ürogenital salgı örneklerinin uygun şekilde incelenmesi, olası tanıya hızlı, ucuz ve doğru şekilde ulaşılabilmesi için kolaylık sağlar.

İDRAR ANALİZİ

İdrar, çok sayıda organik ve inorganik maddeyi ihtiva eden kompleks bir solüsyondur. Sağlıklı erişkin bir kişinin idrarında 24 saatte yaklaşık 60 gram madde dışarı atılır (35 gram inorganik, 25 gram organik madde). Organik maddeler, üre, ürik asit, kreatinin, amonyak, amino asitler, pürinler, indikan, fenol, kresol, hormon metabolitleri, vitaminler, vitamin metabolitleri ve enzimler olup; inorganik maddeler ise sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, klor, fosfor, demir, bakır, çinko, iyot, flor, kurşun ve kobalttır. Patolojik durumlarda ise proteinler (Albumin), karbonhidratlar (Glukoz), keton cisimleri, bilüribin ve hemoglobin idrarda görülür. Mikroskopik muayenede görülen en önemli patolojik maddeler ise lökositler, eritrositler ve silendirlerdir.

İdrar analizi, mevcut ürolojik testler içerisinde en önemli ve yararlı olanlardan birisidir. Ancak bazı gerekli ayrıntılar gözden kaçar ve önemli bilgiler göz ardı edilir veya yanlış yorumlanır. Yetersiz idrar analizinin nedenleri (1) uygunsuz idrar toplanması, (2) örneğin hemen incelenmesinde yetersizlik, (3) tamamlanmamış inceleme (örneğin bazı laboratuvarlar özel olarak istenmedikçe mikroskopik inceleme yapmaz), (4) analizi yapan kişinin deneyimsizliği, (5) bulguların belirginliğinin anlaşılamamasıdır. Rutin hasta taramalarında idrar analizinin rolü yoktur. Bu nedenle; idrar yolu semptomları ve bulguları olan hastalara yapılmalıdır.

İdrar Numunelerinin Toplanması

1- Spot (Anlık) İdrar: Rutin analizler için kullanılan günün herhangi bir saatinde alınan idrar numunesidir. Mümkün olduğu kadar sabah açlık idrarı tercih edilmelidir. Hasta yemek yedikten veya birkaç saat ayakta durduktan sonra alınan idrar örnekleri alkali olduğundan, parçalanmış alyuvar ve silendirleri veya hızlı çoğalan

bakterileri içerebilir; bu nedenle hasta yemek yedikten birkaç saat sonra alınmış ve bir saat içerisinde incelenmiş taze idrar örneği en güvenilirdir. İnteroitus veya salgılanan prostatik sekresyonların kontaminasyonundan sakınmak için genital veya rektal muayeneden önce alınmalıdır. Kondom veya kronik katater veya intestisnal konduit drenaj torbasından örnek alarak analiz yapmak uygun değildir.

2- 24 saatlik İdrar: Temiz ve renkli şişe kullanılarak sabah 8.00'den ertesi sabah aynı saate kadar toplanan numunedir. Toplamaya başlarken mesanedeki ilk idrar atılır. Kalitatif analiz için toplanan numunenin hemen çalışılması gerekir. Zira bakteri varsa çoğalır, glukoz varsa azalır, idrar pH'ı asit ise alkali olur, inorganik maddeler çökelir, şekilli elemanlar varsa çoğalır.

3- Gündüz ve Gece İdrarı: Akşam yemeğinden en az üç saat sonra başlanıp 12 saatlik idrar biriktirilmesi gece idrarı, kahvaltıdan sonra başlanıp 12 saatlik idrar toplanması ise gündüz idrarı değerlendirmesi için idealdir.

4- Çocuklardan İdrar Toplanması: Ticari olarak piyasada bulunan özel torbaların genital bölgeye yapıştırıldıktan sonra alınan numune bekletilmeden değerlendirilmelidir.

5- Kataterle İdrar Toplanması: Tercihen ilgili hekim tarafından kritik hastalarda bakteriyolojik tetkik veya infravezikal obstrüksiyonlarda mesaneden kataterle numune toplanmasıdır. Kadınlarda bu şekilde numune alınıp değerlendirilmesi daha doğru sonuçlar verir.

6- Üç Kap içine İdrar Toplanması: Özellikle erkeklerde patolojik idrar bulgusunun seviyesini anlayabilmek için faydalı bir yöntemdir. Hasta bir defada boşalttığı idrarını birinci ve üçüncü tüpe az, ikinci tüpe ise daha fazla olmak üzere idrarını üç tüpe toplar. Her üç tüpte çıplak gözle bulanıklık ve mikroskopta lökosit ve eritrosit aranır.

İdrar Numunelerinin Saklanması

+4 derecede buzdolabında saklandıktan sonra 24 saat sonunda bekletilmeden değerlendirilmelidir. Ayrıca fenol veya trikrezol, formol, timol, toluol, benzoik asit, konsantre asetik asit, sülfürik asit, hidroklorik asit, kloroform ve borik asit ile kimyasal koruma da yapılabilir.

İdrar Analiz Şekilleri

Kalitatif, yarı kantitatif ve kantitatif olmak üzere üç şekilde yapılır. Kalitatif analizlerde, herhangi bir maddenin idrarda bulunup bulunmadığı, yarı kantitatif analizlerde idrarda bulunan maddenin miktarı (+1, +2, +3, +4 şeklinde), kantitatif analizlerde ise idrarda bulunan herhangi bir maddenin miktarı mg veya gram cinsinden tayin edilir. Kalitatif ve yarı kantitaif analiz için spot idrar kullanılır.

İdrarın Fiziksel (Makroskopik) Analizi

a. **Miktar:** Günlük ortalama normal yetişkin insanlarda miktar 600-1800 mL dir.
b. **Renk:** Açık sarı ile koyu sarı arasında

değişir. İdrar çok konsantre ise koyu sarı renktedir.

c. **Koku:** Kendine has ve özel bir kokusu vardır. İdrar bekletilirse keskin amonyak kokusu alınır.
d. **Görünüm:** Normal taze idrar berraktır.
e. **pH:** 4.5 ile 8 arasında değişmekle beraber ortalama 6 civarındadır. pH-metre ile ölçüm yapılması kesin sonuca vardırır. Büyük öğünden sonraki 2 saat içinde veya oda ısısında birkaç saat kalan idrar alkali eğilimdedir.
f. **Dansite:** Normal yetişkinlerde 1015 ile 1025 arasındadır. Refraktometre veya dansitometre (ürinometre) ile bakılır. Düşük dansite (<1010) hidrasyonu gösterir (gerçek veya vücut tarafından algılanan) ve yüksek dansite (>1020) dehidratasyonu yansıtır. Alkali pH, sonucu yanlış düşük gösterebilir (0.005 pH ünitesi başına>7.0).
g. **Osmolalite:** İdrardaki partiküllerin ölçümü olup genellikle dansitometri ile paralellik gösterir.

İDRARIN KİMYASAL ANALİZİ

Protein, glukoz, bilirubin, ürobilinojen ve keton tayini çoğunlukla spot idrardan strip ile yapılır. Stripler sadece kullanım süresi geçmedikçe ve oda ısısındaki idrarda kullanıldığında güvenilirdir.

İdrarda Protein: Kan proteinlerinin idrara geçmesine proteinüri veya proteinlerin yüzde çoğunluğunu teşkil eden albüminden dolayı albüminüri adı verilir. Patolojik durumlarda idrara albüminden başka Bence-Jones proteini ve hemoglobin gibi proteinler de çıkarlar. İdrarda protein araraken berrak olmasına dikkat etmeli, değilse santrifüj edilmelidir. Rutin idrar tahlilinde protein Tanret metodu ile kalitatif olarak bakılır. Kantitatif analiz için 24 saatlik idrar toplatılmalıdır. Kalitatif tayinde idrarda protein bulunmazsa kantitatif analiz yapılması gereksizdir. Kalıcı yüksek protein seviyeleri (>150mg/24 saat) önemli bir hastalığı gösterebilir. Ayağa kalkmadan önce protein seviyesi normalken, birkaç saat ayakta durduktan sonra idrarda yüksek protein seviyesi tespit edilirse, bu ortostatik proteinüriyi gösterebilir.

İdrarda Proteinürinin Görüldüğü Durumlar:

a. Fonksiyonel: Aşırı egzersiz, uzun süre soğukta kalma, gebelik, diyete bağlı sebepler

b. Organik:

I. Prerenal: Konjestif kalp yetmezliği, ateşli hastalıklar, ileus, renal vende tümör trombüsü, şok, toksik sebepler, anemi-lösemi gibi kan hastalıkları

II. Renal: Akut-kronik glomerülonefrit, nefrotik sendrom, pyelonefrit, böbrek tüberkülozu, amiloidozis, nefroskleroz, polikistik böbrek hastalıkları

III. Postrenal: Üreter, mesane, prostat enfeksiyon ve tümörleri

Multipl myelomların %40'ında, kemiğin metastatik kanserlerinde, makroglobülinemi ve lösemi hastalarının bir kısmında idrarda Bence-Jones proteini görülür.

İdrarda Glukoz: Kan glukozunun yüksek olduğu durumlarda glomerüler filtratan

fazla miktarda glukoz geçtiğinde 160-180 mg olan böbrek eşiği aşıldığından idrarla glukoz atılımı olur ki buna glukozüri denir. Kalitatif glukoz tayini için en çok Benedict metodu kullanılır ki bu metodla ayrıca galaktozüri ve pentozüri de saptanır. Hastalar büyük dozlarda aspirin, askorbik asit veya sefalosporin aldıklarında yalancı pozitif sonuçlar elde edilebilir.

İdrarda Hemoglobin: İdrar kırmızı veya kahverengiye boyandığı halde sedimentin incelenmesinde eritrosit hiç yoksa mevcut rengin hemoglobin, miyoglobin veya porfirinemiye ait olduğu şu şekilde anlaşılır; Bir deney tüpüne bir ml idrar, 3 ml sülfosalisilik asit %3 lük) konarak çalkalanır ve süzülür. Eğer süzüntü aynı renkte kalmışsa bu porfirinden veya kullanılan ilaçlara bağlı gelişmiş olabilir. Renk kızıl kahvrengi ise hemoglobinüri veya myoglobinüri olabilir.

İdrarda keton cisimleri: Diabetes Mellitusta, kronik açlıkta ve tok karnına yapılan egzersizlerden sonra organizma enerji kaynağı olarak lipitleri kullandığından idrarda üç tane olan keton cisimleri artar (asetoasetik asit, beta-hidroksibutirik asit ve aseton).

İdrarda Nitrit: Başta E.Coli olmak üzere enterobakter, sitrobakter, proteus, klebsiella ve pseudomonas gibi bakteriler salgıladıkları redüktaz enzimi ile normalde idrarda bir miktar bulunan nitratları nitrite çevirirler. Usülüne uygun alınmış idrarda nitritin pozitif olması bakteriyel bir enfeksiyonu gösterir. Bu test için sabah idrarı yada mesanede en az dört saat beklemiş idrar alınmalıdır.

İdrarda Fenilpiruvik Asit (Fenilketonüri): Fenilalanin metabolize edilemediğinde idrarda fenilpirüvik asit görülür. Bunun sebebi de Fenilalanil Hidroksilazın genetik eksikliğidir. Anne sütünde fenilalanin bulunduğundan yeni doğanda 1-2 gün içinde kanda fenilalanin seviyesi yükselir, ancak idrarda 1-6 hafta sonra tespit edilir.

İdrarın Mikroskopik Analizi:

Toplandıktan birkaç dakika içinde incelenecekse sabah ilk idrarı en iyi örnektir. İdrar 1500-2000 devirde 5 dakika kadar santifüj edilir. Yüksek devirde ve uzun sürede yapılırsa şekilli elemanlar bozulabilir. Tüpün dibindeki sediment lam üzerine konularak incelenir. Önce küçük (x10) sonra da büyük (x40) objektifle sediment sahası taranır. Sedimentteki elementlerin maksimal kontrastını temin etmek, aydınlatmadan sakınmak için mikroskop diaframı mümkün olduğunca kısılmalıdır. İdrar sedimentinde görülen organik elemanlar; **a. Silendirler** (Hiyalin, granül, mum, eritrosit, lökosit, epitelyum, yağ, pigment, fibrin) **b. Pseudosilendirler** (Silendiroidler, mukus iplikleri, küf mantarı lifleri) **c. Hücresel elemanlar** (Eritrosit, lökosit, epitelyum hücreleri, bakteriler, spermatozoidler, üretra flamanları). İnorganik İdrar Sedimentleri (Kristaller) ise şunlardır; **a. Asit idrarda görülenler** (ürik asit, kalsiyum sülfat ve oksalat, amorf ürat, lösin, tirosin, sistin) **b. Alkali idrarda görülenler** (amonyum-magnezyum-fosfat, kalsiyum fosfat ve karbonat, amorf fosfat, amonyum ürat) **c. Nadir görülen kristaller** (Hippurik asit, kolesterol, ksantin, hematoidin, bilüribin, melanin)

İDRARDA HÜCRESEL ELEMANLAR:

Eritrositler: Her mikroskop sahasında 3-10 eritrosit olması hafif, 10-20 eritrosit bulunması ise ağır mikrohematüri olduğunu düşündürür. Eritrositler keskin kenarlı diskler halinde, yuvarlak, açık sarımtrak renkte görülmekle birlikte mikroskobun mikro vidası hafif oynatılınca dışında iç içe geçmiş iki halka varmış gibi gözükürler. Dansitesi yüksek idrarda eritrositler büzülerek kenarları dikenli bir hal alırlar. Dansitenin düştüğü durumlarda şişerler. İdrarda eritrositler çok ise; 2 damla idrar sedimentine, 2 damla %3 lük asetik asit damlatılarak eritrositlerin hemoliz olması sağlanıp diğer elemanların görülmesi kolaylaştırılır.

Mikroskopik hematürili hastalarda 3 kap idrar toplama yöntemi, eritrositlerin kaynaklandığı bölge hakkında bilgi sağlayabilir. Hastaya 1, 2 ve 3 (veya başlangıç, orta ve sonuncu) olarak işaretlenmiş 3 kap verilir. Hastaya idrar yapmasını ve idrar akımının başlangıcını (10-15 ml) birinci kaba, orta kısmını (30-40 ml) ikinci ve sonuncu kısmını (5-10 ml) üçüncü kapta toplaması talimatı verilir. Daha önce tarif edilen yöntemler kullanılarak üç örnek ayrı ayrı santrifüje edilir. İdrar sedimentinden lamlar hazırlanır ve lamlar mikroskopta incelenir. Örneğin başlangıç bölümünde eritrosit hakimse genellikle anterior üretra, sonuncu bölümde ise mesane boynu veya posterior üretradan, üç kapta eşit miktarda eritrosit varlığında kaynak mesane boynu üzeridir (Mesane, üreterler veya böbrekler).

Lökositler: Erkeklerin idrarında 2-3, kadınlarda 4-5 tane olması normal kabul edilmelidir. Eritrositlere göre daha büyük ve çekirdekli hücrelerdir. Çekirdekleri sebebiyle sitoplazmaları granüler bir yapıda görülür. Asit idrarda çekirdekleri daha belirgindir. İdrarda çok fazla lökosit olduğunda diğer elemanları tanıyıp saymak için bir damla idrar sedimentine iki damla serum fizyolojik damlatılmalıdır.

Epitel Hücreleri: Her mikroskop sahasında 5-6 epitel hücresi görülmesi normaldir. Kadın idrarında daha fazla olur. Sonda ile alınan idrarda epitel hücresinin çok bulunması üriner sistemdeki deskuamasyonu



Resim 1. İdrarda eritrosit



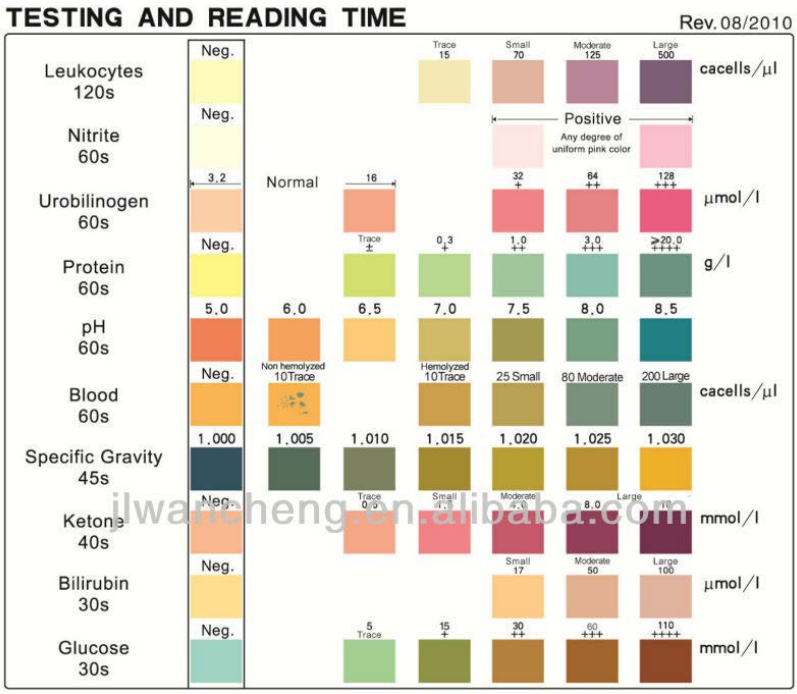
Resim 2. 400x büyütmede okun altında mononükleer lökosit ve okun üstünde polimorfnükleer lökositler

gösterebilir. Kübik tipte epitelyum hücreleri, üriner sistemin herhangi bir kısmının derin tabakalarına aittir. Akut-kronik böbrek hastalarının idrarlarında sıklıkla rastlanır. Squamöz tipteki epitel hücreleri vajina, vulva ve erkek üretra mukozasından kaynaklanır. Silendirik tipteki hücreler ise mesane, üreter ve böbrekten köken alır

Silendirler: Kıvrımlı distal tubuli ve toplayıcı kanal lümenlerinde oluşup şekilleri oluştukları yere göre değişkenlik gösterir. Hyalin silendirler, renal veya ekstrarenal proteinüride sayıları artan homojen, şeffaf ve renksiz silendirlerdir. Granüler silendirler, tübülüs epitelindeki dejeneratif durumlarda görülen kenarları düzgün, boyları kısa ve kalın, renkleri koyu granüllerdir. Böbrek transplant alıcılarında, epitelyum hücreleri veya renal tübüllerden kaynaklanan silendirlerin artışı akut greft rejeksiyonunun erken göstergesi olabilir. Eritrosit silendirleri altta yatan glomerülonefritler veya vaskülitler için tanı koydurucudur. Hyalin silendirler tübüllerde pıhtılaşmış mukoproteinlerden oluşur. Az sayıda olduklarında önemli değilken, çok sayıda olurlarsa pyelonefrit veya kronik böbrek hastalığını gösterebilir.

Strip (Daldırma Çubukları) ile İdrarda bakılan parametreler:

Lökosit (%95-98 doğru sonuç verir.), Nitrit, Protein, Eritrosit (Sonuçlar, mikroskopla teyit edilmelidir. Çünkü stripler eritrosit



Resim 3. İdrar strip parametreleri ve değerlendirimi

jlwancheng.en.alibaba.com

dışında hemoglobin ve myoglobini de ölçer.), pH, Dansite, Glukoz, Keton cisimleri

Parazitler: Trikomonas vaginalis (en sık), Oxyuris vermicularis ve Ascaris lumbricoides parazitlerinin ya kendileri ya da yumurtaları idrarda görülebilir.

Kristaller: İdrarda çözünmüş halde bulunan bazı maddelerin, özellikle pH etkisiyle kristal forma geçmeleri sonucu mikroskopta görülen şekillerdir.

Ürik asit kristalleri; Sarı, kahverengi, halter, kama, baklava dilimi şeklinde, prizmatik rozetler halinde görülür.

Triple Fosfat kristalleri; Tabut kapağı veya çatı biçiminde ve renksiz görülürler.

Kalsiyum Fosfat kristalleri; Rozet veya yıldız şeklinde görülür.

Kalsiyum Okzalat Kristalleri; Mektup zarfı biçiminde renksiz olarak görülür. Bu kristaller HCl'de erir, amonyak eklenmesiyle tekrar eski halini alır.

Sistin kristalleri; Renksiz, ışığı fazla kıran, altı köşeli levhalar halinde ve oldukça kalın şekilde görülür.

Bakteriüri varlığında mikroskopik inceleme:

Erkekten alınan temiz orta akım veya kadından suprapubik aspirasyonla alınan idrarın yüksek büyütmede incelenmesi ile birkaç bakteri görülmesi enfeksiyon tanısı koydurur. Lamı metilen mavisi ile boya-



Resim 4. İdrarda hegzagonal sistin kristali

yarak bakteri saymayı kolaylaştırmak ve epitelden ayırtetmek mümkündür. UF-50 akım sitometrisi ile bakterileri daha yüksek doğruluk oranı ile saptamak mümkün olabilir.

Bakteriüride Kültür çalışmaları:

İdrarda mevcut mikroorganizmayı tanımlamak ve sayısını hesaplayarak hangi ilaçların etkili olacağını tahmin etmek için faydalanılan kültürler özellikle inatçı ve tekrarlayan enfeksiyonlarda, böbrek yetmezliğinde veya ilaç alerjisi olanlarda önemlidir. İdrarda bulunan bakteri sayısı (koloni sayısı) idrar örneğini toplamak için kullanılan yöntemden, hastanın hidrasyon durumundan ve hastanın antimikrobiyal ilaç alıp almadığından etkilenir. Kültürde birden fazla mikroorganizma çoğaldı ise bu büyük oranda kontaminasyonu gösterir. Üriner enfeksiyolarda sebebin %85'i Escherichia Coli olduğundan ve bu organizmanın birçok antibiyotiğe duyarlı olduğu bilindiğinden her hastada duyarlı ilaçları tanımlamak gerekmez. Ancak septisemi, böbrek yetmezliği, diabetes mellituslularda ve proteus-pseudomonas-enterokoklardan şüphe ediliyorsa bu durumda etkin tedavi için duyarlı ilaçları ortaya koymak faydalı olacaktır.

Hızlı bakteriüri testleri;

a. Birkaç saat et suyu vasatında enkübe edilmiş idrarın bulanıklık derecesinin ölçülmesi
b. Bir yüzü eozin metilen mavisi, diğer yüzü besleyici agar ile kaplı ufak strip-

lerin idrar örneğine batırıldıktan sonra 24 saat enkübe edilmesi

c. Bir yüzünde kanlı agar, diğer yüzünde dezoksikolatla kaplı plastik kültür plaklarına idrarın inoküle edilmesi

Florasan boyama ile mikroskopik incelemede aside dirençli basillerin varlığı üriner tüberkülozu düşündürmelidir. DNA kültür probu kullanılarak bir haftada teşhis konabilir.

İdrarın Hormonal İncelemesi

İdrarda Vanilmandelik asit yüksekliği, Nöroblastoma veya Feokomasitomayı düşündürür. Metanefrin, adrenalin ve noradrenalinin idrar düzeylerinin tayini feokromasitoma tanısında faydalıdır. Eğer idrarda aldosteron düzeyi yüksek tespit edilmişse aldosteron salgılayan bir tümör akla gelmelidir. Ancak kullanılan bazı ilaçlar aldosteron düzeyini etkileyerek yalancı pozitif veya negatif sonuçlar verebilir. Sürrenal kortikal tümör tespiti için idrarda 17 ketosteroid düzeyinin bakılması yararlı olabilir.

İdrarda bakılan tümör belirteçleri

Yüksek riskli popülasyonlarda mesane kanseri taraması; ürotelyal karsinomlu hastaların takibinde nüksü belirleme ve üst üriner sistemin taranması, hematürili ve semptomatik hastaların değerlendirilmesinde idrar sitolojisi kullanılabilir. İdrar sitolojisinin yanlış pozitif oranı çok azdır ve dolayısı ile özgüllüğü yüksektir. Buna karşılık duyarlılığı düşüktür. Düşük dereceli tümörleri tanımada yetersizdir. Bu açığı kapatmak üzere günümüze kadar idrarda birçok tümör belirteci tanımlanmıştır. Bunlar arasında Urovysion, BTA stat, NMP 22 ve uCyt+/İmmunocyt, FDA tarafından onaylanmış belirteçlerdir.

Urovysion, 3., 7., 9. ve 17. kromozomları değerlendiren FISH yöntemidir. Tümör tanılı olguların takibinde özgüllüğü %70 olup idrar sitolojisine göre duyarlılığı da düşüktür. Sadece spot idrar için FDA onayı bulunmaktadır. İntravezikal tedavilerden etkilenmemesi önemli bir avantajıdır. Pahalı olması kullanımını kısıtlamaktadır.

BTA Stat, idrarda kompleman faktör H-ilişkili protein analizine dayalıdır. Duyarlılığı %17-89 arasında olup özgüllüğü idrar sitolojisinden düşüktür. Daha çok nüks tümörlerde, idrar sitolojisinin duyarlılığını arttırmak için sitolojiye ek olarak kullanımı önerilmektedir.

NMP-22, hücre replikasyonu ile ilişkili bir nükleer matriks proteindir. Mesane tümörlerinde NMP-22 düzeyi 25 kat artma eğilimindedir. Duyarlılığı %50-70, özgüllüğü %60-90 civarındadır. Hematüri ve enflamasyon durumlarında yanlış pozitif sonuçlara yol açar.

cCyt+/Immunocyt testi, üç monoklonal antikora dayalı floresan bir yöntemdir. Zahmetli bir test olup değerlendirilmesi için özel eğitim gerektirir. Düşük dereceli tümörlerde dyarlılığı %53-100 arasındadır.

Polimeraz zincir reaksiyonu ile mikrosatellit analizi bir başka tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. Mesane tümörlerinde birçok kromozom noktasında heterozigozite kaybı saptanmaktadır. Nüksü sistoskopiden önce öngörmede üstün olduğu iddia edilmektedir.

Hematüri ve diğer bulgular ile gelen, mesane tümörü düşünülen olgularda, idrar sitolojisi dışındaki tümör belirteçlerinin yerinin sınırlı olduğunu vurgulmakta fayda vardır.

Miksiyon ile elde edilen idrar örneğini kullanan prostat kanseri testleri genellikle dijital rektal muayeneden (DRE) sonra alınan numuneler üzerinde yapılır. PCA3, Transmembran serin proteaz 2: ERG, ExoDx Prostat Intelliscore, Select MDx son yıllarda prostat kanseri için kullanılan idrardaki belirteçlerdir.

Taş bileşenlerinin Analizi

Tekrarlayan taş hastalığı ve taş hastalığı için risk faktörü olanlarda, 24 saatlik idrarda kalsiyum, kreatinin, okzalat, sitrat, magnezyum, ürik asit, sistin düzeyinin ölçülmesi medikal tedavinin planlanmasında ve profilaktif önlemler açısından önemlidir. Eğer tek bir 24 saatlik idrar analizinden yeterince sonuç alınmamışsa, iki kez randomize 24 saatlik idrar toplatıldıktan sonra bir hafta süreyle kalsiyum, okzalat ve sodyumdan fakir bir diyet uygulanarak üçüncü 24 saatlik idrar analizi yapılması faydalı olacaktır.

Sistinüri için hızlı ve basit bir tarama testi olan kolorimetrik sodyum-nitroprussid testi yapılmalıdır. İdrar sistin seviyesi 75mg/dl üzerinde iken, sodyum siyanid-nitroprussid kolorimetrik testi magenta yüzüğünü gösterir.

Üretral Akıntının İncelenmesi:

Genital enfeksiyon tanısında kullanılır. Bakteriüri veya piyürinin kaynağını tespit için dört kap testi gereklidir. Dört steril kap VB1, VB2, EPS ve VB3 olarak etiketlenir (VB =miksiyon ile elde edilen idrar; EPS = prostat masaj salgısı). Hastaya; sünnet derisini geri çekmesi, meayı temizlemesi, idrar örneklerini alması ve hemen ardından kapları kapatması söylenir. İlk 10-15 ml'lik idrar VB1, daha sonraki 15-30 ml'lik idrar VB2 kabında toplanır. Ardından prostat masajı yapılır ve salgılar EPS kabında toplanır. Hasta son idrarını VB3 kabına yapar. Her numunenin bir kısmı nitrit ve lökosit esteraz için test edilir, daha sonra santrifüj edilir ve oluşan sediment, daha önce tarif edildiği gibi mikroskobik inceleme için hazırlanır. Her bir VB örneğinin ve EPS örneğinin ayrı bir kısmı, gerekirse sonraki kültür için saklanır. Sadece VB1'de lökositlerin veya bakterilerin (veya her ikisinin) bulunması ön üretriti; her üç VB örneğinde de bulunması sistit veya üst üriner sisten enfeksiyonunu; sadece EPS veya VB3'te bulunması ise prostat kaynaklı bir enfeksiyonu gösterir.

Neisseria gonorrhoea enfeksiyonuna özgü kirli sarı yeşil renkte akıntı öze ile alınarak lamın üstüne yayılır ve gram boyasıyla boyanır. Hücre içi gram negatif diplokokların görülmesi tanıyı koydurur. N. Gonorrhoea için gonodecten (nokta) testi de yapılabilir.

Berrak veya beyazımsı üretral akıntı şikayeti ile gelen bir hastada üretrayı sağarak elde edilen akıntı metilen mavisi ya da gram boyası ile boyanarak trikomonas, maya hücreleri veya bakterilerin görülmesi ile tanı koymak mümkün olabilir.

Dış genital organ enfeksiyonunda, idrarın mikroskopik incelemesi veya kültür

çalışması enfeksiyon etkenini belirlemede yardımcı olabilir. Akut epididimit olgularında, hasta eğer genç ise, %50 oranında etkenin Chlamidya olduğu tespit edilir. 35 yaş üstünde ise daha çok E.Coli'nin sebep olduğu gösterilmiştir. Chlamydia trachomatis gelişmiş ülkelerde seksüel yolla bulaşan zorunlu hücre içi parazittir. İmmünfloresan yöntemi ile kısa sürede tanınabilir.

Vajinal Akıntının İncelenmesi

Vajinal akıntı öze ile alınarak bir damla serum fizyolojik ile sulandırılıp lamın üstüne yayılır. Üstü lamelle kapatılarak boyanıp ya da boyamadan mikroskopta incelenir. Mantar hücreleri veya trichomonas görülürse tedavi planlanır. Vajinada her zaman bakteri varolduğundan, ıslak yaymada saptanmaları nadiren önem taşır. Bir potasyum hidroksit (KOH) ilavesi, hif ve mayayı tanımlamak için yardımcı olabilir. KOH ilavesinden sonra keskin balık kokusunun varlığı bakteriyel vajinozisi gösterebilir.

Gastroüriner Fistül Analizleri

Zor emilen fenol kırmızısının alımından sonra idrarda oluşan renk değişikliği fistülü gösterebilir. Bunun dışında granüle karbon içeren jelatin kapsülleri içirilen hastaların birkaç gün sonraki idrar sedimentinde tipik siyah granüllerin görülmesi fistül tanısı açısından yol göstericidir.

BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ

Böbrek fonksiyonları, glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve tübüler sekresyondan oluşan bir toplamdır. Parçaları ekskresyon, tümü ise retansiyon testleri ile ölçülür.

Ekskresyon Testleri

İdrar Özgül Ağırlığı: Alınan sıvıya bağlı olarak 1003-1030 arasında değişir. Böbrek fonksiyonları azalınca böbreğin konsantre etme yeteneği 1006-1010 olana kadar yavaş yavaş azalır. Buna karşın böbrek hasarı aşırı olana kadar, idrarın seyreltme (dilüsyon) yeteneği devam ettirilir.

Fenolsülfonftalein Testi (PSP): Renal kanlanma ve tübüler fonksiyonu gösterir. 6 mg fenol kırmızısı içeren 1ml sıvı intravenöz yolla verildikten sonra ilk 15 dakikada boyanın %25'inden daha azının çıkması tübüler fonksiyon bozukluğuna işaret eder.

İndigo Karmin Testi: PSP testine benzeyen ekskresyon testidir.

İntravenöz Ürografi: Glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonu gösterir.

Klirens Testleri: Böbreklerin bir dakikada belirli bir maddeden temizlendiği plazmayı gösterir. Kreatinin klirensi, glomerüler filtrasyon hızını ölçmekte kullanılır. Endojen kreatinin, iskelet kas dokusunun son metabolizma artığıdır. Organizmanın kreatinin üretimi sabittir. Böbrek fonksiyonları %50'nin altına düşene kadar serum kreatinini normal sınırlarda kalır. Kreatinin klirensinin normal değerleri 90-110 ml/dakikadır. Aslında bireyler arasında kas kitlesi farklı olduğundan 70-140 ml/dakika aralığının normal kabul edilmesi daha doğrudur. Kreatinin klirensi 24 saat idrar top-

lamayı ve serum örneğinin de alınmasını gerektirir. Formülü şu şekildedir; Klirens= İdrardaki klirens (md/dL) x 24 saat içinde dakika başına çıkan idrar (ml) / plazma kreatinin (mg/dL).

Retansiyon Testleri:

Böbreklerle normalde atılan maddelerin kanda birikip birikmediğinin araştırılmasıdır. Üre, nonproteinik nitrojen, kan üre azotu, kreatinin, ürik asit, sülfat, fosfat ve potasyum kan değerleri retansiyon testi olarak kullanılır.

Üre, protein katabolizmasının son ürünü olup tamamen böbreklerden atılır. Kan üre azotu glomerüler filtrasyonla yakın ilişki halindedir. Böbrek fonksiyonlarının 2/3'ü kaybolduğunda kan üre azotu düzeyi belirgin yükselir. Normalde kan üre azotu ile kreatinin arasında 10/1 oranında bir ilişki vardır. Dehidrate hastalarda ve bilateral üriner obstrüksiyon veya üriner ekstravazasyonu olanlarda bu oran 20/1 ila 40/1 arasında değişebilir.

İskelet kasındaki kreatin metabolizmasının son ürünü olan kreatinin normalde böbrekler tarafından atılır. Günlük kreatinin atılımı sabit olduğundan, serum seviyesi doğrudan böbrek fonksiyonunu yansıtır. Serum kreatinin düzeyleri, böbrek fonksiyonlarının yaklaşık %50'si kaybolana kadar normal aralıkta (yetişkinlerde 0.8-1.2 mg/dL; yetişkin çocuklarda 0.4-0.8 mg/dL) kalır. Diğer atık ürünlerinin çoğundan farklı olarak, serum kreatinin düzeyi genellikle oral alımdan etkilenmez.

Glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) tahmini için kullanılan serum kreatininin üretim, salgılama ve ölçümündeki değişimler gibi bazı kısıtlamaları olsa da, böbrek fonksiyonunun ölçümünde yararlı olmaya devam etmektedir. GFR'yi tahmin etmek için Cockcroft-Gault, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ve CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) gibi çeşitli örnekler mevcuttur. Bununla birlikte, araştırmalar; GFR yüksek olduğunda CKD-EPI'nin daha doğru tahminler ortaya koyduğunu ve ayrıca son dönem böbrek hastalığı, kardiyovasküler mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskini daha doğru bir şekilde öngördüğünü göstermiştir.

KAN, SERUM VE PLAZMA ANALİZLERİ

Tam Kan Sayımı

Kronik böbrek yetersizliği ile normokromik normositik anemi sıklıkla birlikte görülür. Mikroskobik hematüriden kaynaklanan kronik kan kaybı, masif hematüriden farklı olarak nadiren anemiye neden olacak kadar şiddetlidir. Yüksek hemoglobin ve hematokrit düzeylerinin (polisitemi değil eritrositoz) gösterdiği eritrosit sayısındaki spesifik bir artış, renal hücreli kanser ile ilişkili paraneoplastik sendromun göstergesi olabilir.

Kan Pıhtılaşma Analizleri

Açıklanamayan hematüri olan bir hastada von Willebrand hastalığı, karaciğer bozukluğu veya alınmış salisilatlara karşı aşırı duyarlılık gibi sinsi bir durumdan şüphelenilmediği sürece pıhtılaşmaya ilişkin testler nadiren gereklidir. Protrombin zamanı ve

kısmi tromboplastin zamanının belirlenmesi genellikle yeterlidir.

Elektrolit Analizleri

Diüretik alan ve postoperatif seçilmiş hastalarda; örneğin oral alımı olmayan, steril su veya glisin irrigasyonu ile transüretral prostat rezeksiyonu geçiren hastalarda, serum sodyum ve potasyum analizleri yapılabilir. Kalsiyum taşı olan hastalarda serum kalsiyum (paratiroid hormonu ile birlikte) seviyesinin belirlenmesi faydalıdır. Böbrek hücreli kanseri olanlarda yüksek kalsiyum seviyeleri bazen paraneoplastik sendromun bir göstergesi olabilir. Kalsiyum düzeylerinin önemini yeterince değerlendirmek için eşzamanlı olarak serum albümin düzeyleri de ölçülmelidir.

Kan Tümör Belirteçleri

Prostat Spesifik Antijen (PSA); prostat epitelyum hücrelerinden salgılanan 34000 molekül ağırlığında bir serin proteazdır. Prostat yapısında tümöral değişiklikler olduğunda difüzyonla prostat kanalcıklarına ve kılcal damarlar aracılığıyla da genel dolaşıma karışır. Prostat dokusu bulunan her erkeğin serumunda ölçülebilecek düzeyde PSA saptanır (Üst sınır 4ng/ml). Prostat dokusunda üretilmesine ve prostata özgü bir tümör belirleyicisi olmasına rağmen prostat kanserine spesifik değildir. Yaşlılarda, BPH'lı hastalarda, prostat enflemasyonlularda, transüretral girişimlerden sonra da düzeyi yüksek saptanabilir. Prostat kanserli hastaların yaklaşık %80'inde normalden yüksek olup tümörün evresine paralel olarak da artar. Yüksek PSA değeri radikal prostatektomiden 21 gün sonra ölçülemeyecek düzeye iner. Anti-androjen tedavi sonrası 3.-6. ayda 4ng/mL'nin altına düşmesi iyi prognozun göstergesi sayılır. Rekkürens olduğunda hızla yükselir. PSA yararlı bir tarama testi olup tedavi etkinliğinin belirlenmesinde ve erken evre nükslerin tespitinde üstünlüğünü ortaya koymaktadır. Prostat kanseri tanısında serum PSA yüzdesinin (serbest/total PSA) kullanımının geçerliliği onaylanmıştır. Serbest PSA yüzdesi, %10'a düştüğünde prostat kanserinin %60 oranında olduğu bildirilmektedir. Serbest PSA yüzdesi, %25'den büyükse bu oran %8 civarındadır.

Alfa-Fetoprotein (AFP): Molekül ağırlığı 70000 olan bir glikoproteindir. Serum yarılanma ömrü 5-7 gündür. Fetüs ve yenidoğanda yüksekir. Embriyonel karsinom ve Yolk sac tümöründe seviyesi yükselir. Seminom, nefroblastoma ve diğer gonadal tümörlerde normal sınırlardadır.

Human Koryonik Gonadotropin (Beta-HCG): Esas olarak non-seminomatöz tümörlerde artmakla birlikte seminomaların %15-25 kadarında da artmış olabilir. Koryokarsinoma komponenti olan tümörlerde mutlaka artar. Serum yarılanma ömrü 18-36 saattir.

Parathormon: Serum kalsiyumu yüksek ise paratiroit adenom varlığını araştırmak için parathormon düzeyine bakmak gerekli olabilir.

Serum Renin Düzeyi: Renal kaynaklı hipertansiyon şüphesinde faydalı olabilir.

Sürrenal Steriod Hormonları: Aldosteron, kortizon, adrenalin ve noradrenalin böbrek üstü bezi fonksiyonunu ya da sürrenal tümörlerin varlığını araştırmak için gereklidir.

Serum Testosteron Düzeyi: Sabah saat 11.00'den önce tercihen aç iken ölçüm yapılmalıdır. Güvenilir bir sonuç için en az iki kez tekrar edilmelidir. Total testosteron seviyeleri normalin alt sınırına yakın (8-12nmol/L) erkeklerde veya bilinen anormal seks bağlayıcı globülin seviyesi olanlarda laboratuar değerlendirmesini güçlendirmek için serbest testosteron düzeylerine bakılmalıdır. İmpotans ya da infertilitenin nedenini belirlemede yardımcı olabilir.

SPERM ANALİZİ

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 1-2 aylık ara ile en az 2 semen analizi yapılmalıdır. Semen volümü düşük ise ejekülat sonrası idrarda spermatozoa incelemesi yapılmalıdır.

Perhiz süresinin kısalığı, semen hacmi ve yoğunluğunun azalmasına, uzunluğu ise hacminin, yoğunluğunun, ölü, immotil ve morfolojik olarak anormal sperm oranlarının artmasına neden olur. İdeali, semenin mastürbasyon ile, önceden spermisit toksisitesinin olmadığı belirlenmiş, steril ve kuru, geniş ağızlı, cam veya plastik bir kaba toplanmasıdır. Bununla birlikte spermisidal ajanlar içermeyen özel olarak üretilmiş silastik kondomların (lateks kondomlar sperm canlılığını ve motilitesini etkiler) yardımı ile ilişki sırasında da toplama yapılabilir. Ejakülasyonun tamamının toplanmasının önemi unutulmamalıdır; çünkü çoğunluğu prostat sıvısından oluşan ilk kısım en yüksek sperm konsantrasyonunu taşır, son kısım ise özellikle veziküler sıvıdır ve semenin büyük bir bölümünü oluşturur.

Toplama öncesinde eller ve genital organlar sabunla iyice yıkanıp su ile tamamen durulanmalıdır. Masturbasyon sırasında sabun ve kayganlaştırıcı maddeler kullanılmamalıdır. Semen örneğinin; izole edilmiş, özel ve laboratuarın içinde veya yakınındaki bir ortamda toplanması en uygun yaklaşım olacaktır. Emosyonel stres ve gerilimin semen parametrelerinden özellikle hacim, sayı ve motilite üzerinde olumsuz etkileri olabileceği unutulmamalıdır.

SEMENİN MAKROSKOPİK ANALİZİ

Taze bir ejakulat visköz, beyaz veya gri-beyaz, opak bir yapıdadır. Kendine özgü bir kokusu vardır. Genellikle 10-20 dakika içinde eriyerek bulanık bir hal alır.

a) Renk ve koku

Normal semenin görünümü homojen, mat beyaz-gri ve opaktır. Kendine özgü kokusunun prostat salgılarından kaynaklanan sperm oksidasyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

b) Likefaksiyon (sıvılaşma, erime) süresi

Semen ejekülasyon sırasında semenogelin I içeren seminal vezikül salgısı ile koagüle olur ve oda sıcaklığında yaklaşık 20 dakika içinde likefaksiyon gerçekleşir. Likefaksiyon, prostat tarafından salınan proteolitik enzimler (fibronilizin, fibrinokinaz,

aminopeptidaz) aracılığı ile meydana gelir. Likefaksiyonun değerlendirilmesinde, ejakülat inkübatöre alınarak 37 derecede muhafaza edilir ve likefiye olması beklenir. Likefaksiyon süresinin 60 dakikayı geçmesi veya olmaması, prostatik enzim eksikliğini veya prostat fonksiyonunun yetersiz olduğunu gösterir.

c) Viskozite

Normal semen visköz kıvamdadır. Değerlendirmede örnek pipet içerisine çekilir ve yer çekiminin etkisi ile damla damla pipeti terk ettiği gözlenir. Anormal viskozitede örnek pipeti terk ederken iplik gibi uzar. Uzama 2 cm'den fazla ise patolojik kabul edilir.

d) Ejakulat hacmi ve pH

Normal bir ejekülat hacminin 1.5-5.0 ml arasında olması beklenir. Hacmin aspire edilerek ölçümü tavsiye edilmemektedir. Semenin normal pH'sı >7.2'dir. Likefaksiyon sonrası tercihen 30-60 dakika içerisinde pH değerlendirmesi yapılmalıdır. Semen içeriğinde bulunan vezikülоseminalis sekresyonları alkali (fruktoz içerir), prostat sekresyonları asidik özelliktedir. Semen hacminin büyük kısmı vas deferens ile aynı embriyolojik kökenden gelişen vezikülоseminalis tarafından oluşturulur.

SEMENİN MİKROSKOPİK ANALİZİ

Bu inceleme ile sperm sayısı, hareket özellikleri, morfolojik yapı, aglütinasyon olup olmadığı, lökosit ve yuvarlak hücrelerin boyanması ve sayımı, gerekli durumlarda vitalite araştırmaları yapılır. Ayrıca 2010 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından belirlenen kriterler doğrultusunda hareketsiz spermlerin; hareketli veya hareketsiz spermlere, mukus ipliklerine, sperm dışı hücrelere ve hücresel atıklara bağlanması değerlendirilerek sperm agregasyonu belirlenir.

a) Aglütinasyon

Hareketli spermlerin birbirine yapışarak bir arada bulunmasıdır. Aglütinasyon tipleri baş-başa, kuyruk kuyruğa veya baş-kuyruğa şeklinde olabilir. Fazla sayıda baş-başa, kuyruk kuyruğa motil dimerler görülmesi antisperm antikorların bulunduğuna işaret edebilir. Aglütinasyonun derecelendirilmesi amacı ile DSÖ dört grup belirlemiştir;

1. Derece-izole (Grade I), aglütinasyon başına ayrılmış sperm <10 spermatozoa, spermlerin çoğu serbesttir;
2. Derece-Orta (Grade II), aglütinasyon başına 10-50 spermatozoa, serbest sperm mevcut;
3. Derece-Geniş (Grade III), aglütinasyon başına >50 spermatozoa, bazı spermatozoalar serbest;
4. Derece-Bütün (Grade IV), bütün spermatozoalar aglütine olmuş ve bağlantılar arası aglütinasyon

b) Sperm sayısı ve konsantrasyonu

Ejakulattaki sperm hücrelerinin sayısını belirlemek için Neubauer hemositometre, Makler kamerası veya tek kullanımlık sayım cihazları (Mikro-Cell) kullanılmaktadır. Sperm sayımı için 100 µm derinlikte

hemositometre sayma kamaraları tavsiye edilmektedir. Spermlerin doğru şekilde sayılarak sayım yapılabilmesi için semenin dilüe edilmesi gerekmektedir. Dilüsyonun derecesi, taze preparatta 200 veya 400 büyütmede görüntü alanı başına sayılan sperm hücresi sayısına göre belirlenir ve mililitredeki sperm sayısı bulunur. Sperm konsantrasyonunu belirlemek için uygun dilüsyon yapıldıktan sonra en az 200 hücre sayılır.

Hesaplama geliştirilmiş Neubauer hemositometresinde aşağıdaki formüllere göre yapılır;

"C = (N/n) x (1/20) x dilüsyon faktörü" (C: konsantrasyon, N: sperm sayısı, n: sayım yapılan kare sayısı).

DSÖ'nün 2010 yılında belirlediği kriterler doğrultusunda normal değerler; spermatozoa/ml:

$15x10^6$, toplam sperm sayısı: $39x10^6$ olarak belirtilmiştir.

Sperm motilitesi:

Sperm motilitesinin değerlendirilmesi, semen likefaksiyonundan sonraki tercihen 30 dakika içinde yapılmalıdır. Değerlendirme oda sıcaklığı veya 37 derecede, 20 µm derinlikte ve 200X veya 400X büyütmede toplam 200 sperm hücresi sayılarak yapılmaktadır. DSÖ'nün belirlediği sperm motilite değerlendirme kriterleri;

- İleri hareketli; hızı ne olursa olsun spermin aktif olarak hareketi (hem lineer hem de geniş dairesel),
- Yerinde hareketli; ilerlemenin olmadığı motilitenin tüm modelleri (küçük daire içinde yüzme),
- Hareketsiz

DSÖ'ye göre ileri hareketli sperm yüzdesinin minimum %32, total hareketli sperm yüzdesinin de %40 olması normal olarak belirlenmiştir.

c) Sperm vitalitesi (canlılık)

Spermin canlılığı hücrelerin membran bütünlüğü ile tanımlanmaktadır. Toplam 200 hücre sayılarak canlı sperm oranı belirlenir. DSÖ'nün son kriterlerine göre rutin olarak tüm semen örneklerine yapılması önerilmektedir. Özellikle ileri hareketli sperm oranı %40 ise canlılık testi mutlaka yapılmalıdır. Sperm canlılığının değerlendirilmesinde boyama testleri (Eosin Y, Eosin-nigrosin) ve hipoosmotik şişme (HOS) testi uygulanmaktadır. DSÖ'nün son kriterlerine göre boyama testlerinde ve HOS testinde %58 üzerinde canlılığın olması normaldir.

d) Yuvarlak Hücre ve Lökosit ayrımı

Normal bir semende lökosit sayısı < $1x\ 10^6$/ml olmalıdır. Semendeki yuvarlak hücre sayısı > $1x\ 10^6$/ml olduğunda lökosit tanıma testi yapılır. Lökosit sayısını belirlemede intraselüler peroksidaz varlığı ve lökosit spesifik antijen testleri kullanılır. İntraselüler peroksidaz varlığına dayalı testte lökositler (nötrofiller) ortama ilave edilen benzidin ve hidrojenperoksit ile kahverenge boyanırlar.

e) Morfolojik değerlendirme

Semen örneğinden iki smear hazırlanarak havada kurumaya bırakılır. Takiben smear örnekleri fikse edilerek boyanır (Papanicolaou, Shorr, Diff-Quick). Sperm morfolojisi mikroskopik olarak 1000X büyütmede

değerlendirilir. Normal bir sperm morfolojisinde baş oval yapıda olmalı, akrozom başın ön kısmının %40-70'ini oluşturmalıdır. Baş bölgesinde vakuol sayısı < 2 olmalı ve vakuol başın kapladığı alanın %20 'sini geçmemelidir. Postakrozomal bölgede vakuol olmamalıdır. Kuyruk bölgesinde ise; kuyruk kırık veya kıvrık olmamalı ve 360 derece dönmemelidir. Sperm morfolojisi için normal referans değerler DSÖ'nün 1992 kriterlerinde >%30 iken, 2010 kriterlerinde > %4'dür. Kruger'in normal sperm morfolojisi için belirlediği referans değer > %14'dür.

DEĞERLER DSÖ (2010)

Semen hacmi (ml) 1.5 (1.4-1.7)

Total sperm sayısı (10^6/ejakülat) 39 (33-46)

Sperm konsantrasyonu (10^6/ml) 15 (12-16)

Total motilite (PR+NP, %) 40 (38-42)

İleri doğru hareket (PR, %) 32 (31-34)

Vitalite (canlı spermatozoa, %) 58 (55-63)

Sperm morfolojisi (normal formlar %'si) 4 (3.0-4.0)

Diğer uzlaşılmış değerler

pH > 7.2
Peroksidaz-pozitif lökosit (10^6/ml) < 1.0

Opsiyonel değerlendirmeler

MAR test (partiküle bağlı motil spermatozoa, %) < 50

İmminobead test (test pozitif motil spermatozoa, %) < 50

Seminal çinko (µmol/ejekülat) ≥2.4

Seminal fruktoz (µmol/ejekülat) ≥13
Seminal nötral glukozidaz (µU/ejekülat) ≤20

Sperm analizinde DSÖ (2010) kriterlerine göre Terminoloji:

- NORMOZOOSPERMİ: Sayı, hareket ve şekil bakımından normal spermler.
- ASPERMİ: Ejakulatın hiç gelmemesi
- AZOOSPERMİ: Ejakulat yani semen vardır fakat içerisinde hiç sperm yoktur.
- OLİGOSPERMİ: 20 milyon/mL 'den az sperm olması
- ASTENOSPERMİ: Spermlerin motilitesi zayıf
- TERATOZOOSPERMİ: Kruger kriterlerine göre normal şekilli sperm sayısı %4'ün altında olması
- POLİSPERMİ: Sperm sayısı 250 milyon'dan fazla olması
- OLİGOASTENOZOOSPERMİ: Hem sayı hem de hareket yönünden normal değerlerin altında olması
- OLİGOTERATOZOOSPERMİ: Hem sayı hem de morfolojik yapı yönünden normal değerlerin altında olması.
- OLİGOASTENOTERATOZOOSPERMİ: Hem hareket hem de morfolojik yapı yönünden normal değerlerin altında olması
- NEKROSPERMİ: Meni örneğinde ölü hücrelerin fazla olması

KAYNAKLAR

1. Echeverry G, Hortin GL, Rai AJ. Introduction to urinalysis: historical perspectives and clinical application. Methods Mol Biol. 2010;641:1-12

2. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ Urinalysis: a comprehensive review. Am Fam Physician. 2005; 71(6):1153-62.
3. Misdraji J, Nguyen PL. Urinalysis. When--and when not--to order. Postgrad Med. 1996; 100(1):173-6, 181-2, 185-8
4. Whiting P, Westwood M, Bojke L, Palmer S, Richardson G, Cooper J, Watt I, Glanville J, Sculpher M, Kleijnen J. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and investigation of urinary tract infection in children: a systematic review and economic model. Health Technol Assess. 2006; 10(36):iii-iv, xi-xiii, 1-154.
5. Tomasini JM, Konety BR. Urinary markers/cytology: what and when should a urologist use. Urol Clin North Am. 2013; 40(2):165-73
6. Krogsbøll LT. Guidelines for screening with urinary dipsticks differ substantially--a systematic review. Dan Med J. 2014; 61(2):A4781.
7. Norris DL 2nd, Young JD. Urinary tract infections: diagnosis and management in the emergency department. Emerg Med Clin North Am. 2008; 26(2):413-30
8. Rogers J, Saunders C Urine collection in infants and children. Nurs Times. 2008; 5-11;104(5):40- 42.
9. Kreder KJ, Williams RD. Urologic Laboratory Examination. Smith's General Urology. 17th edition. Editor: Tanagho EA, Mc Aninch JW. New York. McGraw Hill. 2008, 46-57.
10. Özyurt M. Tanı Yöntemleri. Üroloji. Vipaş AŞ. 2000, 65-75.
11. Mehmetoğlu İ. İdrar Analizi. Klinik Biyokimya El Kitabı. Nobel Tıp Kitapevleri. 2013, 189-244.
12. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 5th edn. Cambridge: Cambridge University Press,2010.
13. Tapısız ÖL, Altınbaş ŞK, Abike F, Göktolga Ü. Jinekolog gözüyle semen analizi ve son gelişmeler. J Turk Soc Obstet Gynecol. 2012; 9(1): 25-31.
14. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, et al: Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. Eur Urol 2008;54:1081–1088.
15. Konety BR, Getzenberg RH: Urine based markers of urological malignancy. J Urol 2001;165: 600–611.
16. Neste L Van, Hendriks RJ, Dijkstra S, et al: Prostate cancer detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker based risk score. Eur Urol 2016;70:740–748.
17. Nickel JC, Shoskes D, Wang Y, et al: How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syn- drome? J Urol 2006;176:119–124.
18. Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Minhas S, Tournaye H. İnfertility. EUA Guidelines 2020.

Ürogenital Sistem Radyolojisi

Eriz ÖZDEN

7 Bölüm

Bu bölümde en sık kullanılan radyolojik tetkiklerin temel özelliklerini, potansiyel zararlarını, güçlü ve zayıf yönlerini kısaca değerlendirip, hangi durumlarda hangi görüntüleme yöntemlerinin tercih edilebileceğini tartışacağız. Ek olarak son yıllarda giderek daha önemli hale gelen bazı yeni radyolojik yöntemlerden bahsedeceğiz.

Hastadan radyolojik bir tetkik isterken göz önünde bulundurulması gereken önemli faktörlerden biri, bu tetkikin hastaya verebileceği potansiyel zarardır. Her görüntüleme yöntemi; iyonize radyasyon, kontrast madde kullanımı, endokaviter giriş gerektirmesi gibi yönlerden değerlendirilmeli ve mümkün olan durumlarda ilk olarak hastaya en az zarar ve rahatsızlık verecek olan yöntem tercih edilmelidir. Bu konuda özellikle iyonize radyasyonun zararlı etkileri önemlidir. X ışını bir elektromanyetik radyasyon çeşididir ve insan vücuduna ciddi zararlı etkileri olabilir. Özellikle gebeliğin ilk üç ayındaki organogenezis döneminde fetüs iyonize radyasyona çok hassastır. Ayrıca bebekler ve çocukların da iyonize radyasyonun uzun vadeli zararlı etkilerine daha açık olduğu bilinmeli ve bu grup hastalarda X ışını içeren tetkiklerden mümkün olduğunca uzak durmaya çalışılmalıdır. Önemli nokta, X ışını maruziyetinde bir eşik değer olmadığının bilinmesidir. Yüksek dozda ve sık aralıklarla alınan X ışını dozu çok daha zararlıyken, çekilen tek bir grafide alınan az miktarda X ışını bile, çok düşük ihtimalle de olsa, kromozomda kritik bir hasara neden olup kanserojen etki yaratma potansiyeline sahiptir. Bu yüzden ALARA (as low as reasonably achievable) olarak kısaltılan prensip hep akılda tutulmalıdır. Anlamı; 'mantıken mümkün olan en düşük doz' olarak kabul edilebilir ve bir tetkik isteneceğinde, tetkik seçiminin ve çekiminin mümkün olan en az X ışını dozunu verecek şekilde yapılması gerektiğine işaret eder.

DİREKT ÜRİNER SİSTEM GRAFİSİ

Direkt üriner sistem grafisi (DÜSG) ürolojide en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Diğer radyolojik tetkikler bir radyolog tarafından raporlanırken, DÜSG, ayakta direk batın grafisi ya da PA Akciğer grafileri



Resim 1. DÜSG. Yukarıda 12. torakal vertebra, aşağıda simfizis pubis üst kenarı görülebiliyor. Böbrek konturları net olarak izlenmekte.

genellikle raporlanmadan gelmektedir. Bu yüzden her hekimin bu temel grafileri değerlendirmeyi iyi bilmesi, özellikle uzmanlık eğitimi sırasında mümkün olduğu kadar çok DÜSG inceleyip göz alışkanlığı sağlaması önemlidir.

DÜSG değerlendirilirken öncelikle grafinin doğru alanı kapsayıp kapsamadığına bakılmalıdır. Doğru çekilmiş bir DÜSG'de en az yukarıda T12 vertebra korpusunun üst kenarı, aşağıda ise simfizis pubisin üst ucu görülebilmelidir (Resim 1). Böylece böbrek üst pollerinden mesane tabanına kadar olan alan grafide kapsanmış olur. Günümüzde grafilerin çoğu dijital yöntemlerle çekilip değerlendirildiğinden, görüntünün kalitesiz ya da yetersiz olma olasılığı çok azalmıştır. Ancak çekim tekniği kötü olan grafilerde, hastanın alacağı ek radyasyonu da göz önünde bulundurarak, gerekirse çekimin tekrarı istenebilir. DÜSG temel olarak; böbreklerin yerinin, şeklinin, boyutlarının, kontur defektleri ya da kabarıklıklarının değerlendirilmesi, üriner sistemdeki taş opasitelerinin saptanması amacıyla kullanılır. Böbrek boyutları kişinin yapısına göre değişiklik gösterebilir. Pratik bir yöntem olarak; hastanın L1 vertebra korpusu yüksekliği ile L1-L2 intervertebral aralığının uzunluğunu toplayıp dört ile çarparsak, böbrek uzun eksen boyutunu elde ederiz. İki böbreğin uzun aks boyutları arasındaki fark 2 cm'i geçmediği sürece fizyolojik kabul edilebilir. Sağ böbrek sol böbrekten biraz daha küçük olabilir ve 2-3 cm kadar daha aşağıda lokalizedir. Böbrek sınırları, perirenal yağ dokunun yarattığı kontrast etki (yağ ışın geçirgendir ve böbrek çevresini ince siyah bir çizgi şeklinde sarar) sayesinde visualize edilebilir. Her iki böbrek uzun aksına bakıldığında, üst poller orta hatta daha yakın iken, alt poller daha uzak şekilde olmalıdır. Alt poller, orta hatta üst polden daha yakın izleniyorsa, at nalı böbrek anomalisi akla gelmelidir. DÜSG ile hipertrofik ya da atrofik böbrek, renal ektopi, renal kitle lezyonlarına bağlı kontur kabarıklıkları ya da pyelonefrite sekonder parankimal incelmeler veya ekstrenal kitle lezyonlarına bağlı edinsel renal pozisyon anomalileri saptanabilir. Yukarıdakilere ek olarak DÜSG'de kemik patolojileri, hava-sıvı seviyesi gibi patolojik gaz gölgeleri de araştırılmalıdır. Üreter taşı olan tarafta ve taşa yakın lokalizasyonda intestinal hava-sıvı seviyesi izlenebilir. DÜSG incelenirken, kısaca kemikler de gözden geçirilmelidir. Örneğin L5 ya da S1 düzeyinde spina bifida varlığı ürolojik açıdan önemli bir bulgudur. İliak kemikler ya da femur başındaki bazı tümöral lezyonlar da, DÜSG sırasında dikkat çekebilir.

DÜSG ürolitiazis düşünülen hasta grubunda sıklıkla ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ancak, görüntünün X ışını ile



Resim 2. Nefrolitiazis. Her iki böbrek lojunda taş ile uyumlu milimetrik opasiteler izlenmekte.

elde edildiği ve dolayısıyla iyonize radyasyon içeren bir tetkik olduğu unutulmamalıdır. DÜSG'nin zayıf yönleri ise; intestinal gaz fazla ise yeterli görüntü elde edilememesi, non-opak, yani X ışınını geçiren taşların izlenememesi ve taş olduğu düşünülen opasiteler için kesin tanı konulamaması olarak sayılabilir. Radyoopak, yani DÜSG'de beyaz olarak izlenen ve en sık görülen taşlar kalsiyum oksalat, kalsiyum fosfat ve struvit taşlarıdır (Resim 2). Sistin ve ürik asit taşları ise radyolüsendir (non-opak), bu yüzden DÜSG'de görülemezler. DÜSG'ün üriner sistem taşlarını saptamadaki sensitivitesi %60 civarında bildirilmektedir. DÜSG'de taş ile uyumlu bir opasite izlendiğinde, bunun aslında taş olmayabileceği ve ayırıcı tanıda başka oluşumların da düşünülmesi gerektiği unutulmamalıdır. DÜSG bize transvers ve koronal düzlemde bilgi verir ancak anteroposterior düzlemde derinlik bilgisi vermez. Örneğin böbrek lojunda izlediğimiz bir opasite, karın ön duvarından sırta kadar olan herhangi bir dokuya ait olabilir. Özellikle safra kesesi taşları ve karaciğere ait kalsifikasyonlar, sağ böbrek taşı ile sıklıkla karıştırılır. Ultrasonografi (US) gibi iyonize radyasyon içermeyen bir yöntem yoksa, lateral grafi çektirilerek opasite anteriorda ise safra kesesi, posteriorda lokalize ise böbreğe ait taş olduğu söylenebilir. Çevre organlara (dalak ya da karaciğer parankimi kalsifikasyonları, kronik pankreatite sekonder kalsifikasyonlar, vs.) ait kalsifikasyonlar ya da aterosklerotik vasküler patolojilere ait görüntülerin yanısıra, böbrek içindeki kist ya da solid kitleye ait kalsifikasyonlarla, renal parankimal kalsifikasyonlar da taşa benzer görüntü verebilir. Sonuç olarak; DÜSG, böbrek taşı varlığından şüphelenmemizi sağlar, ancak kesin tanı koymak için yeterli değildir.

Benzer problem, üreter ve mesane taşları için de geçerlidir. Üreterler DÜSG'de görülemez. Ancak üreterlerin trasesini bilerek, olası taş opasitelerini tespit etmek için bu lokalizasyona odaklanabiliriz. Üreterler, pelvis girişine kadar lomber vertebraların transvers proçeslerinin kökü ile ucu arasında seyrederler (Resim 3). Bu kesimde izlenen bir opasite üreter taşı düşündürse de, kemiğe ait kalsifikasyonlar, lenf nodu kalsifikasyonları ya da bağırsak içeriğine de ait olabilir. Kemik pelvis içinde izlenen opasiteler de üreter alt uç taşı ya da mesane taşı olabileceği gibi, kadınlarda overler ya da uterusa, erkeklerde ise prostata ait kalsifikasyonlar, ya da enjeksiyonlara sekonder yumuşak doku kalsifikasyonları da olabilir. Özellikle pelvik bölgedeki küçük venlerin duvar kalsifikasyonları (flebolit) ile üreter alt uç taşları çok karıştırılır. Bu lokalizasyonda bir opasite izlendiğinde yakından, mümkünse büyüterek



Resim 3. Üreterolitiazis. Solda L4 vertebra transvers proçesinin komşuluğunda üreter taşı düşündüren opasite seçilmekte (ok). Ayrıca sağ böbrek orta kesimine uyan lokalizasyonda taş olabilecek opasite izlenmekte.



Resim 4. Flebolit. DÜSG'de kemik pelvis içinde flebolit ile uyumlu opasiteler izlenmekte (beyaz ok). Santral kesimlerinde açık ven lümenine işaret eden noktasal lüsensiler mevcut. Sağdaki milimetrik opasitede (siyah ok) bu lüsensi olmadığından, görünümü üreter taşını düşündürmekte.

bakmak gereklidir. İzlenen oluşumun santrali lüsen, çeperi kalsifiye ise, görüntü büyük olasılıkla taşa değil, flebolite aittir (Resim 4).

İNTRAVENÖZ ÜROGRAFİ (İVÜ)

Eskiden beri İVP (intravenöz pyelografi) olarak adlandırılsa da, sadece pyelokaliseal sistem değil, üreterler ve mesane de değerlendirildiğinden, İVÜ daha doğru bir isimlendirmedir. DÜSG gibi X ışını kullanılarak görüntü elde edilir. İntravenöz olarak verilen kontrast maddenin böbreklerden ekskresyonu sırasında belli aralıklarla alınan görüntülerle; intrarenal toplayıcı sistem, üreterler ve mesane görüntülenir. Kontast madde verilmeden mutlaka DÜSG çekilmeli, kontrastsız alınan DÜSG olmadan İVÜ değerlendirilmemelidir. Çünkü verilen İV kontrast madde de opak olduğundan, taşı örterek görülmesini engelleyebilir. DÜSG sonrası, yaklaşık 5-15-25. dakika grafileri, dolu ve boş mesane grafileri alınabilir. Böbreğin parankiminde opasite artımının olduğu döneme nefrogram fazı, kontrast maddenin toplayıcı sistem içinde izlendiği döneme ise pyelogram fazı adı verilir. Kontrast maddenin İV yolla verilmesinden yaklaşık 10 saniye sonra arteriel faz, 1-2 dakika sonra nefrogram fazı, 5 dakika sonra ise pyelogram fazı izlenir. İlk grafi genellikle 5. dakikada çekildiğinden, normalde tüm grafilerde pyelogram fazı görüntülerini izleriz. Alınan ilk grafide böbrek halen pyelogram fazına girmemiş ise, nefrogramda takılmasına neden olan UP bileşke ya da üreter taşı gibi obstrüktif bir patolojiden şüphelenilir. Bazı vakalarda, 2-3 saat, hatta 24 sonra alınan grafilerde böbreğin pyelogram fazına gecikerek girdiği görülebilir. Kontrast maddenin toplayıcı sisteme girmesi ile birlikte toplayıcı sistem duplikasyonları ya da diğer kongenital anomaliler, toplayıcı sistem dilatasyonu, yer kaplayarak dolum defekti yaratan lezyonlar izlenebilir. Normal kalikslerin orta kesiminde piramis papillasının neden olduğu hafif basıya bağlı kadeh görünümü izlenir. Toplayıcı sistem obstrüksiyonuna



Resim 5. İVÜ. Sağ böbrek 90. dakikada halen pyelogram fazına girmemiş. Sol üreterde belirgin dilatasyon izlenmekte. Kaliksler küntleşmiş.



Resim 6. İVÜ. Sağda hidronefroz ve sağ üreter orta segmentinde darlık (ok) izlenmekte.

sekonder bir dilatasyonun ilk bulgusu bu santral basının kaybolarak kaliks tabanının düzleşmesidir ve kaliseal küntleşme olarak adlandırılır (Resim 5).

İVÜ ile DÜSG'de izlenen opsitelerin lokalizasyonu belirlenebilirken, nonopak taşlar ise sebep oldukları dolum defekti sayesinde tespit edilebilir. Ancak, kaliks-renal pelvis, üreter ya da mesanede bir dolum defekti izlendiğinde ayırıcı tanıda non opak taşın yanısıra; kopmuş papilla, tümöral lezyon, pıhtı ya da hematom gibi oluşumlar da düşünülmelidir. Toplayıcı sistem içindeki lezyonların şekli ve kontur düzensizliği natürleri hakkında fikir verirken, dıştan bası yapan lezyonlar da genellikle ayırt edilebilir. Şu bilinmelidir ki, İVÜ 'de yer kaplayan lezyonlarda solid – kistik ayrımı yapılamaz.

İVÜ değerlendirilirken sık yapılan hatalardan biri, peristaltizm nedeniyle vizualize edilemeyen üreter segmentini patolojik olarak değerlendirmektir. Normal üreterlerde peristaltik dalgalar nedeniyle, bir grafide üreterin tüm segmentlerinin görülmemesi normaldir. Aslında, İVÜ için çekilen bir grafide, üreterin tüm segmentlerinin izlenebilmesi, distal uçta obstrüktif bir problem varlığını akla getirmelidir (Resim 6). Üreterin fizyolojik darlıkları (UP bileşke, iliak çapraz düzeyi ve UV bileşke) bilinmeli ve bu kısımlardaki görüntü patolojik olarak değerlendirilmemelidir. Üreterlerdeki belirgin deviasyonlarda dıştan bası yapan kitle lezyonları düşünülmelidir. Sağ üreterin L3-4 düzeyinde lomber vertebra sağ transvers proçesinin kökünden daha mediale kadar kavislenip geri dönmesi, akla dış basıdan çok retrokaval üreteri getirir. At nalı böbrek, çift üreter, üreterosel gibi konjenital patolojilerde de İVÜ sıklıkla tercih edilen görüntüleme yöntemidir.

Mesane doluyken alınan grafilerle; mesane hacim değişiklikleri, duvar kalınlaşması, trabekülasyonu, divertikül formasyonları ya da mesane şekil bozuklukları da değerlendirilebilir. Erkeklerde mesane inferior kesimindeki düzgün sınırlı dolum defektlerinde benign prostat hiperplazisi (BPH), kadın hastalarda mesane süperior kesimindeki do-

lum defektlerinde ise uterus basısı akla gelmelidir.

İVÜ sırasında hasta DÜSG'e oranla 5-10 kat daha fazla radyasyona maruz kalmaktadır. Bunun nedeni çekilen grafi sayısının daha fazla olmasının yanı sıra, verilen kontrast madde nedeniyle grafi çekilirken daha yüksek kilovolt ve miliamper değerlerinin kullanılmasının gerekebilmesidir. Verilen İV kontrast maddeye karşı gelişebilecek olası reaksiyonlar (basit allerjik reaksiyonlardan anaflaktik şok tablosuna kadar) incelemenin olası komplikasyonlarındandır. Allerjik hastalığı ya da astımı olan kişilerde, kardiyovasküler yetmezlikte, orak hücreli anemide ve feokromasitomada kontrast madde kullanımında son derece dikkatli olunmalı, mümkünse başka görüntüleme yöntemleri seçilmelidir. Böbrek fonksiyonları bozuk, kreatinin değeri yüksek hastalarda da İV kontrast madde kullanımı riskli olabileceğinden İVÜ tercih edilmez. Eğer mutlaka İVÜ gerekiyorsa, bu olgularda işlem öncesi hidrasyon ve/veya premedikasyon yapılmalıdır. İntestinal artefaktları azaltmak için önceki geceden lavman kullanılması tercih edildiğinden, İVU acil durumlarda tercih edilen bir görüntüleme yöntemi değildir.

Kontrast maddenin İV yolla değil de, direkt mesane ya da intrarenal toplayıcı sisteme verildiği tetkikler, böbrek yetmezliği olan olgularda da kullanılabilir. Bu yöntemlerden en sık kullanılanları aşağıda kısaca açıklanmıştır.

SİSTOGRAFİ

Dilüe kontrast madde katater yoluyla mesane içine verilir. Mesane divertikülleri, fistüller ve travmatik ya da postoperatif idrar kaçağı şüphesinde kontrast sızıntısı olup olmadığı ortaya konulur. Devamında miksiyon sırasında oblik grafiler alınarak üretrografi de elde edilebilir.

VOİDİNG SİSTOÜRETROGRAFİ

Özellikle pediatrik grupta sıklıkla uygulanan bir yöntemdir. Mesane içine kontrast madde verilirken, miksiyon öncesi ve miksiyon sırasında üreterlere, renal pelvis ve kalikslere kontrast madde reflüsü (vezikoüreteral reflü) araştırılır. Reflü derecelendirmesi şu şekilde yapılır. Grade 0'da reflü yoktur. Grade 1'de renal pelvise ulaşmayan üreteral reflü izlenirken, grade 2'de renal pelvise kadar ulaşan kontrast madde görülür, ancak dilatasyon yoktur. Grade 3 'de hafif üreter ve pelvikaliseal sistem dilatasyonu mevcuttur. Grade 4'te ise orta derecede dilatasyon izlenir. Grade 5'te belirgin dilate, tortiyoz üreter ile birlikte belirgin üst üriner sistem dilatasyonu görülür. İşeme sırasında alınan oblik görüntülerle, mesane boynu ve üretra ile ilgili anormallikler de saptanabilir. Floroskopi altında yapılan ve iyonize radyasyon içeren bir yöntem olduğundan, hastaların da pediatrik olgular olması nedeniyle radyasyondan koruyucu gerekli tüm önlemler alınmalıdır. İlerleyen bölümlerde floroskopik incelemelerde radyasyondan korunmak için gereken önemli noktalar anlatılmaktadır. Bunlara ek olarak pediatrik olgularda mutlaka gonad koruması da kullanılması gerekmektedir.

RETROGRAD ÜROGRAFİ

Üreterden renal pelvise doğru ilerletilen katater yoluyla, dilue kontrast madde enjeksiyonu sırasında grafiler elde edilir. Böbrek

fonksiyon bozukluğu nedeniyle İV kontrast verilemeyen hasta grubunda tercih edilir. Kontrast madde direkt toplayıcı sisteme verildiğinden elde edilen görüntü kalitesi İVÜ'den daha yüksektir. Üreter, pelvis ve kalikslerdeki dolum defektlerinin ortaya konulmasında İVÜ'den daha başarılı bir tetkiktir. Ancak kataterizasyon gerektirmesi nedeniyle ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tekniklerindeki gelişmeyle kullanımı azalmıştır.

NEFROSTOGRAFİ - LOOPOGRAFİ

Her ikisinde de dilue edilmiş kontrast madde, yavaş bir şekilde verilir. Ani ve yüksek basınçla verilmesi, toplayıcı sistem içindeki basıncı arttırarak pyelokaliksiyel ekstravazasyona neden olabilir. Floroskopik kontrolle olası darlıklar ve ekstravazasyonlar değerlendirilebilir.

FLOROSKOPİ KULLANIMI SIRASINDA RADYASYONDAN KORUNMA

Floroskopi, X ışını kullanılarak görüntü elde edilen bir yöntemdir. Çeşitli ürolojik operasyonlar sırasında sıklıkla kullanıldığından, temel korunma yöntemlerinin ürologlar tarafından iyi bilinip uygulanması gerekir. İyonize radyasyondan korunmada üç faktör çok önemlidir. Bunlar; ışından mümkün olduğunca uzak durmak, ışın kullanım süresini kısaltmak ve çeşitli materyaller ile ışından korunmak olarak özetlenebilir. Öncelikle hastaların radyasyondan korunmasından başlayarak bu faktörleri inceleyelim;

A) Floroskopi incelemelerinde hastanın radyasyondan korunması:

1- X ışını tüpü ile hasta arasındaki uzaklık mümkün olan en uzak mesafeye ayarlanmalıdır. Radyasyonun etkisi, kaynağa olan uzaklığın karesiyle doğru orantılı olarak azalmaktadır. Yani kaynağa 2 metre uzaklıkta 4 kat, 4 metre uzaklıkta 16 kat daha az radyasyon alınacaktır.

2- Görüntü algılayıcı ile hasta arasındaki mesafe ise, mümkün olan en kısa şekilde ayarlanmalıdır.

3- Işınlama süresi mümkün olduğu kadar azaltılmalıdır.

4- Kullanılan cihazda varsa, pulse floroskopi denilen yöntem kullanılmalıdır. Artık cihazların hemen hepsinde bu özellik bulunmaktadır. Cihaz, floroskopiyi başlatmak için pedala basıldığında, ışını insan gözünün fark edemeyeceği şekilde aralıklı olarak verir. Böylece 5 sn pedala basıldığında, aslında sadece 1-2 sn ışın verilir. Pulse floskopi görüntü kalitesini hafifçe düşürebilir. Ancak kabul edilebilir olan en düşük görüntü kalitesine razı olarak, mümkün olan en yüksek pulse oranını kullanarak ışınlama süresini azaltmak gerekmektedir.

5- Hastanın vücudunda hep aynı lokalizasyona ışın vermemek için, işlem sırasında tüpü hastanın etrafında çevirerek, ışının vücuda aynı yerden girmemesi sağlanmalıdır. Böylece X ışınının cilt ve çevre organlardaki etkisi azaltılmış olur.

6- Işınlama, mümkünse vücudun daha ince bölgelerine yapılmalıdır. Hastanın ışın alan bölgedeki vücut kalınlığı arttıkça, alınan yüzey radyasyon dozu da artar.

7- Işınlama mümkünse AP planda yapılmalıdır. Böylece ışının geçtiği vücut kalınlığı azalmış olur.
8- Büyütme tekniği kullanımından kaçınılmalıdır. Görüş alanı iki kat küçültülürse, doz hızı 4 kat artacaktır.
9- Belgeleme için alınacak son görüntü, ekrandaki en son görüntüden yapılmalı, bu amaçla sine modu kullanılmamalıdır.
10- Kolimasyon kullanarak, X ışını demeti mümkün olduğunca daraltılmalı, sadece ilgili alanla sınırlanmalıdır.
11- Özellikle pediatrik olgularda, yukarıdaki tüm maddeler dozu maksimum azaltacak şekilde uygulanmalıdır. Bu girişimlerden önce ayrıntılı planlama yapılarak, ışınlama tekrarlarından kaçınılmalı, operasyon ve ışınlama süresi minimumda tutulmalıdır.

B) Floroskopi incelemelerinda hekimin radyasyondan korunması:

1- Mutlaka koruyucu donanım kullanılmalıdır. Sadece koruyucu önlükler yeterli olmayıp, koruyucu eldivenler, tiroid koruması ve yandan korumalı gözlükler de kullanılmalıdır. Etek tipi koruyucu önlükler, uzun süren incelemelerde ağırlığın dağıtılmasını ve hekimin daha az yorulmasını sağlar. Son dönemlerde yeni kullanılan materyallerle, önlüklerin ağırlığı belirgin şekilde azaltılmıştır. Önlüklerin katlanmadan, asılarak saklanması gerekmektedir. Yoksa oluşacak çatlak ve kırıklardan geçen ışına maruz kalınır. Bu nedenle önlükler düzenli olarak kontrol edilmeli ve gerektiğinde değiştirilmelidir.
2- Işınlama süresini en aza indirip, mümkün olan en uzak mesefede durmak gerektiği unutulmamalıdır.
3- Radyasyondan koruyucu zırhlama teknikleri kullanılmalıdır. Hasta masası kenarından sarkan kurşun perdeler, masa kenar zırhı ve tavana asılan kurşun camlı perdeler kullanıldığında, saçılan radyasyonun yaklaşık % 90'ından korunma sağlanabilir.
4- Eller mutlaka ışın demetinin dışında tutulmalıdır. El demetin içine girdiğinde, cihaz dozu otomatik olarak yükselteceğinden, hem hasta hem de hekimin aldığı radyasyon miktarı artacaktır.
5- X ışını tüpü hasta masasının üstünde değil, alt tarafında olmalıdır. Bu durumda saçılan radyasyona karşı korunma daha fazladır.
6- X ışını tüpü hekimin yanında değil, karşı tarafında olmalıdır. Yani hekim detektör tarafında durmalıdır. Ameliyathanelerde sıklıkla bunun tersinin uygulandığı görülmektedir. Tüpün karşısında durunca hastadan geçen X ışınına hekimin de maruz kalarak daha fazla doz alacağı sanılsa da, bu yanlıştır. X ışını demeti hastanın vücudundan geçtiğinde, diğer taraftan ancak %1-5'i çıkar. Oysa hekim tüp tarafında durduğunda, hastadan saçılan radyasyon miktarı daha fazla olacaktır.
7- Mutlaka kişisel dozimetre kullanılmalı ve alınan doz düzenli aralıklarla ölçtürülmelidir. Hatta biri önlüğün içinde, biri dışında çift dozimetre kullanılması önerilmektedir.
8- Floroskopi ile çalışan tüm personel belli aralarla radyasyondan korunma eğitiminden geçirilmelidir.

Bu konuda bilgi veren posterin, floroskopi ile çalışılan odaların duvarına asılması önerilir (http://rpop.iaea.org/RPOP/RPoP/Content/Documents/Whitepapers/poster-patient-radiation-protection.pdf).

ULTRASONOGRAFİ

Ultrasonografi (US), görüntü elde etmek için ses dalgalarının yankısını kullanan bir yöntemdir. Transduser ya da prob olarak adlandırılan başlıklardan çıkan ses dalgaları, vücut içindeki çeşitli dokular tarafından farklı oranda emilip, farklı şiddette geri yansıtılır ve cihaz bunları çeşitli işlemlerden geçirip, izlenebilen görüntüler haline getirir. Görüntüler sesin yankısı ile elde edildiğinden, tanımlamada 'ekojenite' terminolojisi kullanılır. Çevre dokuyla aynı ekojenitede olan lezyonlar izoekoik, çevreden daha parlak olanlar (ses dalgalarını daha güçlü yansıtan) hiperekoik, zayıf yansıma verenler hipoekoik, sıvılar gibi sesi tamamen geçirerek hiç geri yansıtmayan ve ekranda siyah olarak izlenen oluşumlar ise anekoik olarak tanımlanır.

US'de, hangi dokulardan görüntü alınmak isteniyorsa, ona uygun ses frekansında prob kullanılır. Yükse frekanslı probların rezolüsyonu daha fazla, görüntü kalitesi daha yüksektir. Ancak yüksek frekanslı ses dalgası vücutta derine penetre olamadığından, bu problar sadece yüzeyel doku incelemeleri için kullanılabilir. Örneğin skrotal US yüksek frekanslı (7-15 Mhz) problar ile yapılmalıdır. Bebekler ve ince yapılı küçük çocuklarda da renal US incelemesi bu problarla yapılırsa, yüksek rezolüsyon gücü sayesinde abdominal probla izlenemeyen küçük taşlar ve diğer lezyonlar saptanabilir. Prostatın transrektal US (TRUS) ile incelenmesinde de yüksek frekanslı problar kullanılır. Abdominal US için daha derine penetre olabilen ses dalgaları üreten düşük frekanslı (2-5 Mhz) problar kullanılır. Yüksek frekanslı yüzeyel problar genellikle düz (lineer) yüzeyliyken, abdominal problar konveks yüzeylidir. Günümüzde farklı US teknolojileri ile (harmonik görüntüleme, compound görüntüleme, matrix problar, vs.) sonografik görüntü kalitesi arttırılmaktadır. US cihazını kullanacak hekimin ilk başta cihazlarda olan ve organa yönelik önceden yüklenmiş protokollerle çalışması, teknik olarak ilerledikçe cihazda kendine has ince ayarlar yapması uygun olacaktır. Artık çoğu branşta hekimler, steteskop gibi, US'yi de temel muayene aracı olarak kullanmaktadır. Ancak, başta basit görünen bu radyolojik tetkikin, aslında çok çeşitli artefaktlar ve teknik ayrıntılar içerdiği bilinmelidir. Bir ürolog US cihazını kullanarak hidronefroz, mesane içi hematom, prostat hacim ölçümü gibi temel bazı değerlendirmeler yapabilir. Ancak bir radyolog, bunların yanı sıra sistematik bir tarama yaparak çevre organlara ait patolojileri de araştırır ve çok daha ayrıntılı bir US incelemesi yapar. Bu yüzden, US cihazını hastanın durumu hakkında genel bir fikir edinmek için kullandıktan sonra, asıl ayrıntılı tetkik için radyoloji uzmanına yönlendirmek gerekir. Hastayı radyoloji uzmanına yönlendirirken mutlaka ayrıntılı klinik bilgi verilmelidir. Günümüz koşullarında maksimum 15 dakika içinde yapılan bir US tetkikinde, radyolog klinik durum hakkında bilgi sahibi olursa, genel tarama sonrası şüphelenilen bölgeye yönelik daha ayrıntılı bir

inceleme yapma ve böylece doğru tanı koyma şansına sahip olacaktır.

US'nin en büyük avantajı iyonize radyasyon içermeyen bir görüntüleme yöntemi olmasıdır. Bu sayede hamilelerde, çocuklarda ve kısa süre içinde çok sayıda ardışık inceleme gerektiren hastalarda rahatlıkla kullanılabilir. Özellikle üreterolitiazis, post operatif kanama takibi gibi aynı gün içinde birkaç kez görüntü alınması gereken hastalarda idealdir. Buna ek olarak küçük-taşınabilir US cihazları olması ve nispeten ucuz fiyatları sayesinde hemen her yerde ulaşılabilir olması da US'nin sık kullanılan bir yöntem olmasının nedenlerindendir. Ancak, diğer görüntüleme yöntemlerinde, hekimlerin önüne gelen basılmış görüntüler varken, US'de çoğunlukla radyoloji uzmanının raporuyla yetinilmesi ve standardizasyonun zayıf olması nedeniyle US sübjektif bir tetkik olarak kabul edilir. İyi bir US tetkiki için kullanıcının tecrübeli olması ve incelemeye yeterli zaman ayırması çok önemlidir. Obez hastalarda ve intestinal gaz distansiyonu olan olgularda, ses dalgalarının penetrasyon ve yansımasında ciddi problemler olduğundan, kaliteli bir sonografik görüntü elde etmek mümkün olmayabilir.

US, solid ve kistik oluşumların ayrımında çok başarılıdır. Berrak sıvı içerikli oluşumlar (basit kistler) ses dalgalarını geri yansıtmadığından US'de anekoik (siyah) görünür. Hemorajik ya da pürülan içerikli kistik oluşumlar ise debris içeren, çamurumsu sıvıyla dolu, internal ekolu görünümde olabilir. Ancak bunlarda da, berrak kistler gibi ses dalgasının büyük kısmının yansımadan posteriora geçmesinden kaynaklanan posterior ses güçlenmesi (posterior akustik enhancement) izlenir. Lezyonun posteriorundaki bu parlaklık artışı, onun sıvı içerikli olduğunun göstergesidir.

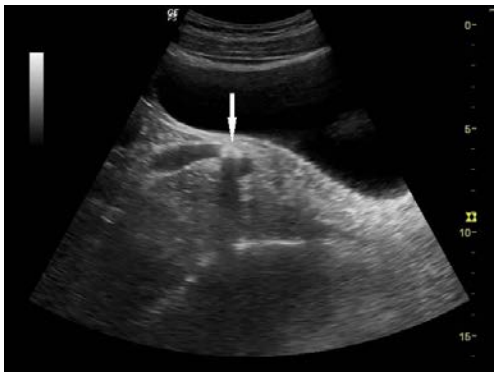


Resim 7. US'de taş görüntüsü. Renal pelviste lokalize taş ve belirgin posterior akustik gölgesi görülmekte.

US, üriner sistem taş hastalığında da çok sık kullanılır. Taş US'de hiperekoik izlenir, posteriorunda ise akustik gölgesi vardır (Resim 7). Akustik gölge oluşumunun nedeni, taşın ses dalgasının hemen tamamını geri yansıtması ve posterioruna ses dalgası geçmediğinden buradan hiç yansıma sinyali alınmamasıdır. Bu nedenle taşın arkasında tam taşın genişliğinde siyah bir gölge oluşur. Ancak, çok küçük boyutlu (< 2 mm) taşlar akustik gölge vermeyebilir. Benzer şekilde, ileri teknoloji problarda birkaç sıra ses kristali kullanılarak ses demeti genişletilirse, taşın yanlarından posteriora ses geçişi olup, net posterior gölge izlenmeyebilir. Ya da, probtan çıkan ses dalgası taşın tam üzerine doğru yönlendirilmediğinde posterior akustik gölge oluşmayabilir. Kısacası, taşın posteriorunda akustik gölge oluşması taş tanısı için zorunlu değildir. Pediatrik grupta taşlarda akustik gölgenin zayıf izlenmesi sıklıkla görülen bir durumdur.

US ile kaliks visualize edilebilirse, taş tanısı rahatlıkla konulur. Ancak hastanın yapısı ya da US cihazının kalitesi nedeniyle kaliks net visualize edilemediğinde, parankimal kalsifikasyonlar ve milimetrik kist içi ya da kist duvarı kalsifikasyonları taşla karıştırılabilir. Bu durumda, hastaya bol su içirilerek toplayıcı sistem hafif dolgunlaştırılabilirse, tanı konulabilir. Ancak bazı olgularda kesin ayrım için İVÜ ya da BT gerekir.

US'nin böbrek ve mesane taşlarındaki tanı değeri çok yüksektir. Özellikle mesane içinde hiperekojen taşlar çok net görülür. Tabanda sabit duran ya da mesane içine indante olmuş prostat median lobunun ilk bakışta görülmesini engellediği taşları atlamamak için, mesane incelenirken mutlaka hasta yan çevrilmelidir. Bu sayede taş mesane içinde hareket eder ve net visualize edilebilir. US'nin tanısal değerinin düşük olduğu bölge ise üreter taşlarıdır. İntestinal yapıların süperpozisyonu ve özellikle iliak çaprazın hemen distalinde üreterin oblik seyri nedeniyle, üreter taşlarının ancak %50'si US ile saptanabilir. UP bileşkenin hemen distalindeki kısa segmentte ve distal üreterde US daha başarılıdır. Özellikle distal 3-5 cm'lik segmentte, mesane intestinal yapıları laterale itip, mesane içindeki idrar da bir sonografik pencere oluşturduğundan, bu segmentteki üreter taşları rahatlıkla görülebilir (Resim 8). Üreterlerin distal segmentini görebilmek için mesanenin dolu olması gerekir. Ancak, mesanenin çok dolu olması aksine taşın görülmesini zorlaştırır, çünkü fazla distandü olan mesane distal üreteri komprese eder ve hasta çok sıkışık olduğundan probla bası yaparak görüntü almak mümkün olmaz. Orta derecede dolu bir mesane üreter alt uç taşlarının saptanması için idealdir. Proksimal ve orta segmentteki taşları görebilmek için sabırlı bir inceleme yapmak gerekir. Probla bası yaparak çevredeki intestinal gaz artefaktlarını dağıtmak, hastayı incelenen üreterin tersi tarafa doğru yan yatırarak incelemek, bazen gaz giderici tedavi vererek incelemeyi daha sonra tekrarlamak çözüm sağlayabilir. Ancak birçok olguda US ile üreter taşı görülemez; bu durumda aynı taraf böbrekte toplayıcı sistem dilatasyonu, sıvama tarzında perirenal mayii, ya da pulse wave doppler incelemede intrarenal arterlerde resistans index değerinin artması, üreter taşı düşündüren sekonder bulgulardır.



Resim 8. Üreterolitiazis. US'de sağ üreter distal segmentinde dilatasyonla birlikte taşa ait ekojenite (ok) ve posterior akustik gölgesi izlenmekte.

US ile böbrek boyutları, şekli, lokalizasyonu, aksı, parankim kalınlık ve parankim ekosu da değerlendirilir. Normal bir böbreğin parankim ekosu karaciğerden düşüktür. Eğer parankim karaciğer ile aynı ekojenitede ise, parankim ekosunda grade 1 artış vardır. Parankim karaciğerden daha ekojen ise grade 2, parankim böbreğin sinüs ekosundan ayırt edilemeyecek kadar ekojenik ise grade 3 ekojenite artışı vardır. Son dönem kronik böbrek hastalığında parankim ekosu grade 3 artmıştır. Ancak US ile parankim eko-

su artışı tanımının çok güvenilir olmadığı bilinmelidir. Karaciğerde yağlanma (hepatosteatoz) varsa, karaciğer parankim ekosu normalden daha hiperekojen olacaktır ve bu durunda grade 1 ya da 2 böbrek parankim eko artışı atlanabilir. Sol böbrek de karaciğer ile aynı planda görülmediğinden parankim ekosu doğru değerlendirilemeyebilir. Ekranı ikiye bölüp, görüntü parlaklığını ve diğer parametreleri hiç değiştirmeden, karaciğer ve sol böbreği yan yana izleyerek değerlendirme yapılabilir. US ile böbrekte kortikomedüller ayrım yapılabilir (obez hastalarda ve kalitesiz US cihazlarında bu mümkün olmayabilir). Piramisler US'de çevre kortekse göre hafif düşük ekolu izlenir. Piramislerin belirgin hiperekojen görülmesi medüller sünger böbrek-nefrokalsinozis düşündüren bir bulgudur. Yeni doğanlarda US'de piramis ekosu belirgin düşük olduğundan, görünüm kaliks dilatasyonu ile karıştırılmamalıdır. Kortikomedüller ayrımın yapılamaması, parankim ekosunda diffüz artış ya da azalma, böbrek boyutlarında büyüme ve fokal –net sınır vermeyen lezyonlar akut bakteriyel renal enfeksiyon bulguları olabilir. Ancak akut pyelonefritlerin yarısından fazlasında İVÜ, US ve BT bulgularının normal olacağı da bilinmektedir.

Böbreklerin alt polü orta hatta doğru uzanıp net visualize edilemiyorsa, at nalı böbrek anomalisi düşünüp, probla bası yaparak abdominal aortanın önünde böbrek parankimlerinin birleşip birleşmediğini kontrol etmek gerekir.

Böbreğin kitle lezyonlarında da US ilk inceleme yöntemidir. Çoğu renal kitle, başka bir nedenle yapılan abdominal US taraması sırasında insidental olarak saptanır. Supin inceleme sonrası hastayı yan çevirerek üstte kalan böbreği lateralden ve posteriordan da incelemek kitle lezyonlarının saptanma oranını arttırır. Basit böbrek kistleri ince duvarlı, tamamen anekoik, septa içermeyen uniloküle lezyonlardır. Basit kortikal kistler sıklıkla birden fazla sayıda ve bilateral görülürler ve yaşla birlikte görülme sıklığı ve sayıları artar. Basit kortikal kistler hemen her zaman benigndir ve takip gerektirmezler. Ancak çok büyük kistler vasküler yapılara ya da toplayıcı sisteme bası yaparsa tedavi gerekebilir. Çok sayıda kistle birlikte böbrek boyutlarında da artış saptanırsa akla polikistik böbrek hastalığı gelmelidir. Kortikal kistte duvar kalınlaşması, birden çok septa varlığı, septal kalınlaşma, duvarda ya da septada kalın kalsifikasyon ya da kist içi solid komponent varlığı durumunda malignite riski artar. Renal kortikal kistler için Bosniak tarafından bir sınıflama yapılmış olup, buna göre kategori yükseldikçe malignite riski de artmaktadır. Kategori 1 ve 2'de malignite riski pratikte %0 kabul edilirken, 2F'de yaklaşık %5, kategori 3 ve 4'te ise sırasıyla %50 ve %100 kabul edilmektedir. Bu sınıflamaya göre; Bosniak kategori 1 kistler ince duvarlıdır (saç teli inceliğinde), septası, kalsifikasyonu ve solid komponenti yoktur. BT'de ise su dansitesinde izlenir ve kontrast tutulumu göstermezler. Bosniak kategori 2 kistlerde az sayıda ince septa, septa ya da duvar üzerinde ince kalsifikasyon olabilir. Bu kistler BT'de yüksek dansiteli görülebilir. Solid komponent veya BT'de kontrast tutulumu ise yoktur. Bu kistler de benigndir ve takip gerektirmezler. Ancak, septa sayısı fazlaysa, septa ya da duvarda kalınlaşma varsa, kalın ya da nodüler görünümlü bir kalsifikasyon görülmesi durumunda, ya da kist içinde çok küçük boyutlu kontrastlanmayan

bir nodül izlendiğinde takip önerilmektedir. Bu özelliklerden birine sahip kistler kategori 2F olarak adlandırılır (F ingilizce takip anlamına gelen follow kelimesinin baş harfidir). Burada önemli olan, BT'de kontrast tutulumu olmamasıdır. BT ile septa ya da duvarda kontast tutulumu saptanırsa kist Kategori 3'e girer ve yaklaşık %50 malignite riski vardır. Ayrıca duvar ya da septada belirgin kalınlaşma ya da irregüle görünüm ve multiloküle kist görünümü de, kontrast tutulumu olmasa bile Kategori 3 bulgularıdır. Üçten fazla septa varlığında kist multiseptalı değil multiloküle olarak değerlendirilir. Erişkinde multiloküle kistik nefroma ve multiloküle renal hücreli kanser de benzer görünüm verebileceğinden, multiloküle kistler mutlaka opere edilmelidir. Kistin içinde solid komponent varsa, veya solid komponent kontrast tutuyorsa Kategori 4 kist olarak adlandırılır. Kategori 1 ve 2'de takip gerekmezken, 2F'de yıllık US takibi, Kategori 3 ve 4'te ise cerrahi eksizyon gereklidir. Görüldüğü gibi, US ile basit kortikal kist tanısı rahatlıkla konulabilirken, diğer kistlerde BT ile kontrast tutulumunun gösterilmesi kategoriyi belirleyici olmaktadır. Bu yüzden, şüpheli kistlerde mutlaka BT istenmelidir. Renal kortikal kistlerin radyolojik risk sınıflamasında kullanılan Bosniak kategorizasyonu için 2019 yılında yeni bir güncelleme önerisi yayınlanmıştır. (30) Bu makalede septaların sayısı ve kalınlığı gibi bazı faktörler daha net kriterlerle belirlenmiş, ayrıca MRG'nin tanıdaki ağırlığı arttırılmıştır.

Kontrast madde kullanılamaması US'nin ciddi bir dezavantajıdır. Aslında İV yolla enjekte edilerek sonografik kontrastı arttıran maddeler vardır. Ancak henüz rutin kullanıma girmemiştir. Sonografik kontrast ajanın içinde mikroskopik kabarcıklar (mikrobubble) bulunur. Bunlar ses dalgasının yansımasını ve dolayısıyla bulundukları bölgedeki ekojeniteyi arttırırlar. Solid renal kitlelerde, prostat kanserinde, testis tümörlerinde, vezikoüreteral reflü (VUR) tanısında kullanımları üzerine çalışmalar devam etmektedir. Mikro kabarcıklar ses dalgalarını yansıtırken, bu dalgalar nedeniyle patlarlar. Bundan yararlanarak, kabarcıkların içine lokal kemoterapi ajanları yerleştirerek, tam lezyonun üzerinde sonografik görüntüleme yaparken, kabarcıkları lezyonun içinde patlatarak kemoterapik ajanın burada boşalmasını sağlayan yöntemler de mevcuttur. Tüm bu çalışmalara rağmen, BT ve MRG'de kullanılan kontrast maddelerin radyolojik yararı hala çok daha yüksektir. Malign lezyonlardaki neovaskülarizasyon nedeniyle artan kontrast tutulumunu US ile saptayamadığımızdan, böbrek kitlelerinin ayrıcı tanısı, mesane tümörlerinin duvar ya da çevre organ invazyonu ya da metastatik lezyon taraması gibi konularda US, BT ve MRG'ye göre geride kalmaktadır. Ayrıca US'nin uzaysal ve kontrast rezolüsyonu da bu görüntüleme yöntemlerinden düşük olduğundan, bazı küçük lezyonlar US ile visualize edilemeyebilir. Örneğin 2 mm'den küçük taşlar, 3-5 mm'den küçük böbrek ya da mesane tümörleri US ile izlenemezken, BT veya MRG ile saptanabilirler. US, dokuların ses dalgalarını yansıtma farkına dayanan bir görüntüleme yöntemi olduğundan, çevre parankimle aynı ekojenitedeki büyük böbrek tümörleri bile US'de gözden kaçabilir. Böbrek orta kesiminde sıklıkla izlenen Bertini kolumnar hipertrofisi benzer bir problem yaratır. Hiperekojen sinüs dokusu içerisine doğrudan uzanım gösterebilen ve kitle şüphesi yaratan



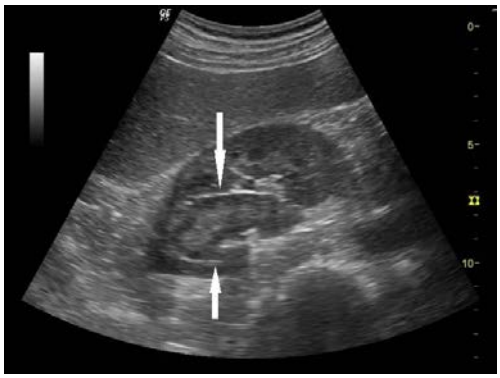
Resim 9. Anjiomyolipom. US'de böbrek orta kesiminde düzgün sınırlı, homojen internal ekolu, hiperekojen lezyon.

kolumnar hipertrofi, çevre parankimle izoekoik olması, renkli dopplerde çevre parankimle benzer vaskülarizasyon göstermesi ve çevre vasküler yapıları itmemesi ile solid bir kitle lezyonundan ayırt edilebilir. Ancak, bazı olgularda US ile tanı konulamayacağından, olası bir solid lezyonun ekartasyonu için BT gerekir.

Böbrek tümörlerinde US'nin asıl görevi kistik-solid ayrımını yapmaktadır. Solid lezyonlardan sadece anjiomyolipom (AML) US ile diğer malign kitlelerden ayırt edilebilir. AML, US'de düzgün sınırlı, genelde homojen internal ekolu, hiperekojen bir lezyon olarak izlenir (Resim 9). Yağ doku US'de hiperekojendir ve AML de yağ içeriği nedeniyle hiperekojen görülür. Bazı AML'ler, yağdan zayıf içeriklerine bağlı olarak nispeten daha az hiperekojen izlenebilir, ya da büyük boyutlu AML'lerde internal hemorajiye sekonder, lezyon içi kistik görünümlü milimetrik alanlara bağlı hafif internal heterojenite seçilebilir. AML tanısında asıl problem, US ile böbrekte izlenen her hiperekojen lezyonun AML olmaması, nadiren de olsa bazı renal hücreli kanserlerin de US'de benzer hiperekojen görüntü vermesidir. Tanı koydurucu en basit yöntem, kontrast madde vermeden yapılan BT taraması ile lezyon içi yağ varlığının ortaya konulmasıdır (BT bölümünde bahsedilecektir). Çalışmalar, 1 cm'den küçük hiperekojen lezyonların çok büyük çoğunluğunun AML olduğunu ortaya koyduğundan, bu gruptaki lezyonlarda senelik US takibi yeterli görülmektedir. Büyük boyutlu lezyonlarda BT ile tanının netleştirilmesi önerilmektedir. Hiperekojen lezyon içinde kalsifikasyon varlığı ise renal hücreli kanseri akla getirmeli ve BT tetkiki istenmelidir.

Diğer solid böbrek kitleleri US'de genelde hipoekoik izlenirler. İzoekoik yapıda, heterojen internal ekolu, geniş kistik-nekrotik alanlar içeren kitleler de mevcuttur. Ancak US ile benign–malign ayrımını kesin olarak yapmak mümkün değildir. Onkositomda izlenen santral skar formasyonu gibi yapılar ayırıcı tanı için yetersiz olup, böbrekte hiperekojen olmayan solid bir kitle saptandığında, ileri tetkik olarak BT ya da MRG gereklidir. US ile kitlenin sinüs ekosuna ve toplayıcı sisteme uzaklığı, ekzofitiklik oranı, renal ven veya vena cava inferiorda trombüs varlığı değerlendirilebilir. Bu konularda da BT ve MRG daha üstündür. US'de toplayıcı sistem içindeki kitleler, sinüs ekosu içinde yer kaplayan lezyon tarzında görülürken (Resim 10), hidronefroz varsa toplayıcı sistem içinde nodüler ya da geniş solid oluşum olarak izlenirler (Resim 11). Hastayı yan çevirerek lezyonun hareketini kontrol etmek, debris ya da hematom ile solid oluşumun ayrımını sağlar.

Mesane içi lezyonlarda US, idrarın sağladığı kontrast farkı nedeniyle net görüntü verir. Mesane tümörleri papiller görünümlü solid kitle ya da lokal duvar kalınlaşması

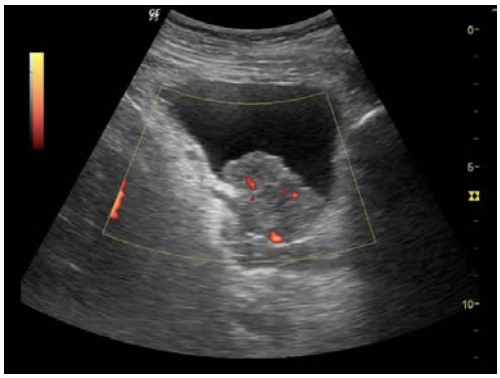


Resim 10. Transizyonel hücreli karsinom. US'de üst grup kaliksler ve renal pelvis lojunda solid görünümlü heterojen ekolu lezyon (oklar) izlenmektedir.



Resim 11. Transizyonel hücreli karsinom. US'de dilate toplayıcı sistem içinde milimetrik nodüler oluşum (ok) seçilmekte.

olarak izlenebilir. Duvarda lokal ekojenite artışı ya da kalsifikasyon da malignite bulgusu olabilir. Özellikle mesane içindeki hematomlar solid kitle ile sıklıkla karışır. Solid bir oluşum görüldüğünde hastayı yan çevirerek, lezyonun mesane içinde hareket edip etmediğine bakılmalıdır. Hareket ediyorsa hematomdur. Nadiren, sonda balonu ya da duvara yapışık hematom hareket etmeyebilir. Ancak, hasta birkaç kez yan çevrilirse,



Resim 12. Mesane tümörü. US'de mesane tabanında solid kitle lezyonu ve renkli dopplerde internal vaskülarizasyonu olduğu görülmektedir.

lezyonun tamamı olmasa dahi, çevresinden ayrılan fibrillerin hareketi sayesinde hematom tanınabilir. Hematom görüldüğünde mesane içinde hareket ettirmek, oturduğu mesane duvarının da önünün açılıp olası bir lokal lezyonun görülebilmesini sağlar. Solid oluşumlarda renkli doppler ile internal vaskülarizasyon saptanması da tümör tanısı koydurur (Resim 12). US ile 5 mm'den büyük mesane tümörlerinde tanı değeri yüksektir (% 80-90), ancak daha küçük lezyonlarda başarı oranı düşer. Özellikle mesane boynu ve kubbesindeki lezyonlarda US'nin tanı değeri düşüktür. Ayrıca mesane ön duvarında sonografik yansıma artefaktı (reverberasyon artefaktı) sıklıkla var olduğundan, bu lokalizasyondaki tümörlerde de US'nin tanı değeri düşmektedir. Prostat median lobunun mesane içine indentasyonu ile olası bir mesane tümörünü ayırt etmede transrektal US (TRUS) yarar sağlar. Mesane divertikülleri içindeki olası taşlar ve solid kitleler de US ile görülebilir. Mesane tabanında, orifis çevresinde izlenen kistik oluşum akla üreteroseli getirmelidir. US ile bu bölge 1-2 dakika

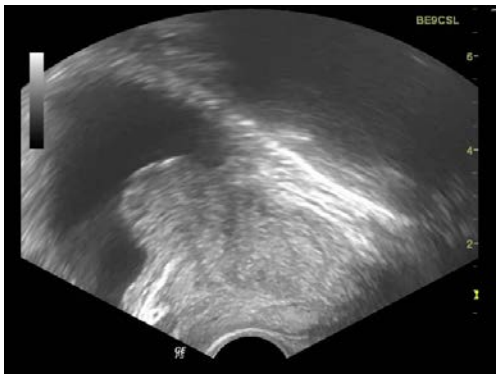
kadar incelenirse, peristaltizme bağlı olarak kistik odağın büyüyüp küçüldüğü görülerek üreterosel tanısı kesinleştirilebilir.

Normal mesane duvar kalınlığının üst sınırı 3 mm'dir ve düzenli ekojen bir çizgi olarak izlenir. Duvar kalınlığının 5 mm'nin üzerinde olması detrüsör overaktivitesine işaret eder. BPH'a sekonder duvar kalınlaşması tüm mesanede çepeçevre homojen bir kalınlaşma olarak izlenir. Lokal kalınlaşmalar kitle lezyonu şüphesi yaratır. Trabekülasyon, aynen sistoskopide olduğu gibi irregüle mesane duvarı olarak izlenir. Daha geç dönemde ortaya çıkan selül ve divertiküllerin içinde milimetrik taşlar saklanabileceğinden, hastayı yan çevirerek de incelemek gerekir.

Rezidü idrar ölçümü de US ile başarıyla yapılır. Rezidü ölçümü öncesi mesane dolum oranı önemlidir. Mesnede en az 200 ml idrar olmalıdır. Mesane fonksiyonel kapasitesi 300-400 ml olarak kabul edilirse, rezidü ölçümü öncesi ideal mesane doluluğu da bu sınırlar içinde olmalıdır. Hasta çok sıkışana kadar beklenip, sonra miksiyon yaptırılıp rezidü ölçüldüğünde, tamamen normal genç bireylerde bile anlamlı rezidü idrar kaldığı gösterilmiştir. Bu yüzden, ölçüm öncesinde hasta çok sıkışana kadar beklenmemeli, öncelikle dolu mesane US ile görülüp, aşırı distandü olmadığına emin olunduktan sonra hasta miksiyona gönderilip rezidü ölçümü yapılmalıdır. Miksiyon sonrası mesanede halen 200 ml üzeri idrar varsa, ikinci bir miksiyon sonrası tekrar rezidü ölçümü önerilir. Rezidü idrar ölçümü prostat hacim ölçümüne benzer şekilde, iki ayrı planda üç boyut ölçülerek yapılır. Bu değerler 0.7 ile çarpılır (en x uzunluk x kalınlık x 0.7). Anlamlı miktarda rezidü için kabul edilen değerler kliniklere göre farklılık gösterebilir, ancak genellikle 75 ya da 100 ml üzeri rezidü idrar varlığı anlamlı kabul edilir. Çocuklarda anlamlı rezidü idrar miktarı farklı hesaplanır. Pratik olarak çocuklarda klinik anlamlı rezidü idrar, işeme isteği öncesi mesane hacminin %10'undan fazlasının kalması olarak kabul edilebilir. Daha ayrıntılı değerlendirme için ise, öncelikle yaşa göre beklenen mesane kapasitesi belirlenir. ICCS kılavuzuna göre, yaşa göre belirlenen mesane kapasitesinin %10'undan fazla rezidü idrar varlığı anlamlıdır. Tabii ki küçük çocuklarda yeterli mesane doluluğunu sağlamak ve miksiyon anını yakalamak zordur. Aralıklı US kontrolleriyle mesane hacmini kontrol edip, miksiyon yapar yapmaz US için tekrar getirilmesini sağlamak gereklidir.

Prostatın benign ve malign hastalıklarında genellikle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi US'dir. Akut prostatitlerde prostat bezinde hacim artışı, sferik görünüm ve genel ekojenite düşüklüğü (ödematöz bulgular) izlenebilir. Prostatik kalsifikasyonlar, US ile ergenlik sonrası her yaşta görülebilir, yaşla birlikte sayısı ve yoğunluğu artar. Bu kalsifikasyonlar prostatit sekeli olarak da izlenebilirler. Milimetrik kalsifikasyonların klinik önemi yoktur, ancak büyük boyutlu ve dens kalsifikasyonların US raporlarında belirtilmesi önerilir. Prostat içinde izlenen kistlerin büyük çoğunluğu BPH'ta görülen, kistik dejenerasyon gösteren adenom formasyonlarıdır. Ancak prostat orta hattında izlenen, özellikle tabana yakın kistler, Müllerian kanal ya da utrikül kisti olabilir.

BPH'de, US tetkiki tanısal algoritmada mutlaka yer almalıdır. Prostat hacim ölçümü, prostat median lobu hipertrofisi ve mesaneye indentasyonu, mesane duvar ka-



Resim 13. BPH. TRUS'da sagital kesitte mesane içerisine indante olmuş prostat median lobu izlenmekte.

lınlaşması, trabekülasyonu, selül ve divertikül formasyonlarının oluşumu, mesanede rezidü idrar varlığı ve miktarı, üreterohidronefroz gibi tüm bulgular US ile izlenebilir (Resim 13). Prostat hacim ölçümünde karın üzerinden yapılan (suprapubik) US çoğu zaman yeterlidir. TRUS ile prostat daha yakından izlendiğinden, hacim ölçümü de daha doğru yapılabilir ancak aradaki ölçüm farkı %10'u geçmez ve bu fark için hastaya TRUS gibi endokaviter bir işlem uygulamak genellikle gereksizdir. Suprapubik olarak prostatı net görebilmek için, mesanenin uygun dolulukta olması gerekir. Boş mesane ile net görüntü alınamayacağı gibi, çok dolu mesane de prostatın apikal kesiminin görülmesini engelleyerek, hacim ölçümünde hataya neden olur. Hacim ölçümü için, prostatın transvers ve sagital düzlemde en geniş göründükleri planları alıp, genişlik –uzunluk ve kalınlık ölçülür. Genişlik ölçümünün transvers planda, uzunluk ve kalınlık (kraniokaudal ve anteroposterior boyutlar) ölçümünün ise sagital planda yapılması önerilir. Ancak kalınlık transvers planda da ölçülebilir. Bu değerler elipsoid yapıdaki geometrik cisimlerin hacim ölçümünde kullanılan formüle göre 0.52 ile çarpıldığında (en x uzunluk x kalınlık x 0.52) yaklaşık prostat hacmi elde edilir. Prostatın özgül ağırlığı suya yakın olduğundan, hacim ve ağırlık pratikte aynı kabul edilebilir. Ancak istenirse, üç boyut 0.55 ile çarpılarak yaklaşık ağırlık da hesaplanabilir. Bu ölçümlerin üç kere tekrarlanarak, ortalamalarının alınması önerilir. Çünkü ölçümdeki küçük oynamalar sonucu etkileyebilir. Ölçümlerin hacime çevrilmesi günümüzde US cihazları tarafından otomatik olarak yapılmaktadır. Cihaz ya da raporlama anındaki insan hataları nedeniyle prostat hacim ölçümünde nadiren hatalar olabilir. Bu yüzden rektal tuşe çok önemlidir. US ölçümü ile rektal tuşe arasında ciddi bir farklılık varsa, US ölçümü mutlaka tekrarlanmalıdır.

Prostat kanseri tanısında suprapubik US yeterli bir yöntem değildir. Bu amaçla yapılan tetkikte mutlaka TRUS kullanılmalıdır. Suprapubik US ile prostat zonal anatomisi değerlendirilemez ve periferal zon (PZ) nodülü sanılan lezyonların çoğunluğu aslında iç glanda ait adenom formasyonlarıdır. TRUS ile PZ net olarak ayırt edilir. Ancak BPH'la birlikte gelişen adenom formasyonları ve bunların neden olduğu belirgin heterojenite nedeniyle, santral ve transizyonel zon ayrımı zordur ve TRUS'da her ikisi birlikte iç gland olarak adlandırılır. İç gland, genç hastalarda prostatın santral kesiminde hafif hipoekoik bir bölge olarak izlenirken, BPH'la birlikte büyür ve belirgin heterojen görünüm alır. Bazıları net sınır veren adenom formasyonları ve bunların dejenerasyonuna bağlı kistik alanlar görülebilir. Bu heterojen görünüm nedeniyle, TRUS ile iç glandda gelişen bir kanser visualize edile-

mez ve izlenen hipoekoik alanlar da kanser odağı olarak değerlendirilemez.

PZ, prostatın posterior ve lateral kesiminde homojen ve hafif hiperekoik olarak izlenir. Lokal ya da yaygın hipoekoik PZ prostat kanseri açısından şüphe yaratır. Ancak prostatite bağlı olarak da bu görünüm izlenebilir. PZ'de izlenen hipoekoik nodül, prostat kanseri düşündürür. Nadiren de olsa iç glanddan PZ'ye doğru uzanan adenomlar ya da PZ'de gelişen ektopik adenomlar da olabilir. TRUS'la kesin ayırıcı tanıyı yapmak mümkün değildir. Ayrıca prostat kanserlerinin büyük çoğunluğunda TRUS ile PZ'de lezyon saptanamaz. Renkli doppler inceleme bu konuda ek bilgi sağlayabilir. Özellikle PZ'de lokal vaskülarizasyon artışı prostat kanseri açısından önemlidir, ancak bu bulgunun sensitivite ve spesifisitesi düşüktür. Son yıllarda geliştirilen elastografi yöntemi de prostat kanseri tanısında kullanılmaktadır. Elastografi, dokunun kompresebilitesi, ya da daha pratik anlamıyla sertliğini ölçen bir yöntemdir. Şüpheli bölgeye probla tekrarlayan hafif basılar yaparak, ya da direk probun içinden özel bir ses dalgası göndererek dokunun elastikliğini ölçer ve rektal tuşeye benzer şekilde, sert olarak kodlanan bölgelerde malignite riski yüksek kabul edilir.

Yukarıda tanımlanan yöntemlerle saptanan şüpheli bulguların hiçbiri prostat kanseri için spesifik olmadığından, TRUS'un prostat kanserinde tanı değeri yüksek değildir ve asıl önemi biyopsi alımına kılavuzluk yapmasıdır. Yüksek PSA, rektal tuşede sertlik ya da yukarında tanımlanan şüpheli radyolojik bulgulardan biri nedeniyle prostat kanseri şüphesi oluştuğunda, tanıyı kesinleştirecek tek yöntem prostat biyopsisidir. TRUS; PZ-iç gland ayrımını net yapabilme, iğne manipülasyonu ve canlı (real time) görüntü özelliği sayesinde prostat biyopsisinde en çok tercih edilen yöntemdir.

TRUS Eşliğinde Prostat Biyopsisi

TRUS eşliğinde prostat biyopsisinde, öncelikle hastaya sol lateral dekubit - dizler karına doğru çekilerek pozisyon verilir. Rektuma yerleştirilen probla sonografik görüntü elde edilirken, proba monte edilen biyopsi ataçmanının içerisinden geçirilen 18 G kalınlığında iğneyle, PZ biyopsileri için prostat kapsülüne, orta ve ön bölüm biyopsileri için prostatın iç kısımlarına kadar girilir. US ekranında, kullanılan US cihazına göre değişen biyopsi kılavuz çizgilerinden yararlanarak iğnenin geçeceği trakt görülür ve parçanın alınması planlanan kesim lokalize edilir. İğneyle prostat kapsülü hafifçe indante edilir ve daha sonra şutlama yapılarak, kapsül dışından doku alınması önlenir. Kullanılan iğneler genellikle trokarlı, kenardan çentikli (side-notch), tam otomatik biyopsi iğneleridir. Kullanılan tam otomatik biyopsi iğneleri ve tabancaları sayesinde, parça alma işleminin hızlı yapılması ve hastanın daha az rahatsızlık hissetmesi sağlanmaktadır. Sistematik biyopsilere ek olarak, görülen lezyonlardan da parça alınır. Biyopside kullanılan iğnelerin distal ucundaki kısa (2-4 mm) bir kesimi parça almadığından, lezyon biyopsilerinde iğnenin sadece ucunun lezyona girmesinin yeterli olmadığı bilinmeli, şutlama öncesi iğnenin distal ucu lezyona tam olarak dayandıktan sonra biyopsi alınmalıdır. Sistematik biyopside kaç parça alınması gerektiği konusunda, prostat hacmi ve hasta yaşına göre alınacak parça sayısını belirten Viyana nomogramı kılavuz olarak

kullanılabilir. İlk biyopside malignite tespit edilmemesine rağmen yüksek kalan ya da yükselmeye devam eden PSA, histopatolojik incelemede ASAP ya da multiple HGPİN fokusları saptanması halinde tekrar biyopsi (rebiyopsi) yapılabilir ve bu durumda iç glanddan da parçalar alınır. Buna rağmen tanı konulamayan olgularda, 25-30 civarı parça alınan satürasyon biyopsisi denilen yönteme başvurmak gerekebilir. Rebiyopsilerde; ilk biyopside kanserin en sık atlandığı lokalizasyonlar olarak belirlenen anterior boynuz, anterior transizyonel zon ve periferik zon orta hattından parça almaya özen gösterilmelidir. Anterior boynuz; anterior periferik zonun transizyonel zonu saran, uzak lateral kesimi olarak tanımlanır.

Olguların yaklaşık %25'inde rebiyopsi gerekebileceği bilindiğinden, biyopsi işlemini mümkün olduğunca hastaya fazla ağrı hissettirmeden gerçekleştirmek gerekir. Aksi takdirde, ilk biyopside çok ağrısı olan hasta, korku nedeniyle rebiyopsiden uzun süre kaçınarak hastalığın tanısını geciktirebilir. Biyopsi işleminin ağrısız olması için en önemli faktör, probun anal sfinktereden geçirilme aşamasıdır. Üzerine jel sürülen prob içeri doğru aniden itilmemeli, yavaşça baskı yaparak, anal sfinkterin kendi kendine gevşemesi beklenmelidir. Daha sonra prob nazik bir şekilde ilerletilirse, hasta biyopsi işlemini çok daha rahat tolere eder. Lokal anestezi, hastanın biyopsi sırasında hissettiği ağrı ve rahatsızlığı anlamlı olarak azaltmaktadır. Lokal anestezik madde infiltrasyonu, 22G kalınlığında ince bir iğneyle, Denonvillers fasiası içerisine girilerek, anestezik maddenin nörovasküler demet çevresine infiltrasyonu ile yapılır. Nörovasküler demet prostat tabanının hemen posterolateral komşuluğunda, prostat–seminal vezikül bileşkesinin lateralinde visualize edilip, intravasküler enjeksiyondan kaçınmak amacıyla aspirasyon yapıldıktan sonra, anestezik madde çevresine enjekte edilir ve bu sırada US ile doku planları arasında yayılan anekoik sıvı görülür. Kullanılan anestezik madde genellikle epinefrinsiz %1'lik lidokaindir. Alınan parçalar, evreleme açısından, ayrı ayrı numaralandırılmış formol dolu şişelere konulur ve histopatolojik değerlendirmeye gönderilir. İşlem, alınan parça sayısına göre değişmekle birlikte, ortalama 5-15 dakika arasında tamamlanır.

Prostat biyopsisinde hematüri, rektal kanama, hematospermi gibi komplikasyonlar çok sık görülür, ancak tedavi gerektirmeden birkaç gün içinde kendi kendine düzelir. Biyopsi sonrasında bir-iki ay içinde kendiliğinden düzelen erektil disfonksiyon görülebilir. En önemli komplikasyon ise sepsise kadar ilerleyebilecek enfeksiyondur. Genellikle asemptomatik bakteriyemi, bacterioides ve enterococcus ile gerçekleşirken; semptomatik enfeksiyonlar ise en sık e.coli ve enterococcus nedeniyle gelişmektedir, bu yüzden antibiyotik profilaksisinde sıklıkla fluorokinolonlar ve metronidazol kullanılmaktadır. Olası direnç gelişimi nedeniyle, hastanın son 6 ay içinde kullandığı gruptan farklı bir antibiyotik ile profilaksi tercih edilmesi önerilmektedir. Rutin profilaksi dışında, protez implantı veya valvuler kalp hastalığı olan kişilerde, oral fluorokinolonlarla birlikte, ek olarak 1 gr ampisilin IM (penisilin alerjisi varsa 1 gr vankomisin IM) ve 80 mg IM gentamisin önerilmiştir.

Son 10 yılda MRG'nin prostat kanserindeki tanı değeri artmış olup, TRUS'un net olarak önüne geçmiştir. Kılavuzlarda, ilk biyopsisi negatif gelen ancak prostat kan-

seri şüphesi devam eden olgularda, ikinci biyopsi öncesi prostat MRG önerilmektedir. Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzlarının son güncellemesinde, ilk biyopsi öncesinde de multiparametrik prostat MR'ı çekilmesi önerilmektedir. Bu konu MRG bölümünde ayrıntılı olarak işlenecektir.

TRUS ile prostat orta hat kistleri, prostat absesi, ejekulatuar kanal ve seminal vezikül patolojileri de değerlendirilebilir. Prostat orta hat kistleri, genellikle prostat taban kesiminde izlenen anekoik kistik oluşumlardır. Müller kanal kistleri; orta hattın hafifçe lateralinde, verumontanumdan prostat süperolateraline doğru uzanım gösterebilen büyük boyutlu kistlerdir. Ütrikül kisti, prostatik ütrikülün dilatasyonuna sekonder gelişir. Orta hatta verumontanum düzeylerinde 8-10 mm'lik kistlerdir. Müller kanal kistlerinden daha küçük olurlar ve genellikle mesane tabanına, prostat dışına kadar uzanmazlar. TRUS ile kesin ayrım mümkün olmayabilir. Prostat absesi, genellikle iç glandda lokalize olan iyi sınırlı, kalın duvarlı hipoekoik ya da anekoik alan olarak tanımlanabilir. İçinde hareketli pürülan ekojeniteler seçilebilir ve renkli dopplerde yoğun çevresel vaskülarizasyon izlenebilir. Büyük lezyonlarda ayırıcı tanı problem oluşturmazken, küçük abseler kistik lezyonlar ya da prostat kanseri ile karıştırılabilir. Prostat abselerinde TRUS eşliğinde yapılan basit aspirasyon ile tedavi başarısı %80'in üzerindedir. Yukarıda tanımlanan kistik lezyonlar da, chiba tipi iğne kullanılarak TRUS eşliğinde aspire edilip boşaltılabilir.

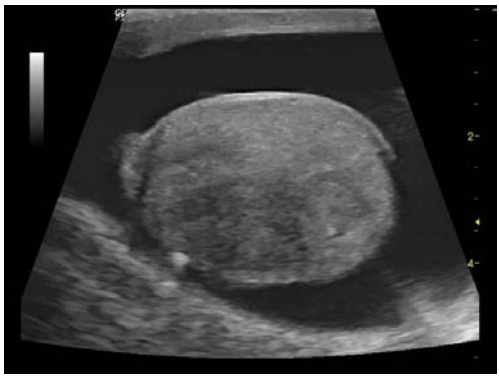
Seminal veziküller, sıvı içerikli, septalı oluşumlar şeklinde izlenir. Son ejekülasyon süresine bağlı olarak dilate olabilirler. Anteroposterior boyutlarının 15-20 mm'den fazla olması dilatasyon olarak değerlendirilir. Tabanda seviye veren az miktarda debris ekosu fizyolojik olarak görülebilir. Asimetrik genişleme-kalınlaşma, seminal vezikül içi solid oluşum, seminal vezikül-prostat arasındaki hiperekojen yağ planlarının silinmesi ise patolojik bulgulardır. Ejekulatuar kanallar dilate olmadığı sürece lineer hiperekojen yapılar olarak verumontanuma kadar izlenir. Kanal içi ya da trasesi üzerinde kalsifikasyon, kist, kanalda dilatasyon ve duvarında ekojenite artışı TRUS ile izlenebilir.

US, tüm testis patolojilerinde ilk kullanılan görüntüleme yöntemidir. Skrotal US, lineer yüzeyli yüksek frekanslı problar ile yapılır. Normal (gri skala) US ile birlikte renkli doppler de kullanılması gereklidir. Testislerin lokalizasyonu, boyutları ve yaklaşık hacmi, parankim ekosu, olası intratestiküler kitle ya da kalsifikasyonlar, epididim ve lezyonları, çevre vasküler yapılar ve kord, US ile değerlendirilir. İncelemeye şikayetin olmadığı testisten başlayarak cihazın görüntü ayarları buna göre yapılmalıdır. Mutlaka longitidunal ve transvers iki ayrı planda inceleme yapılır. Testis çevresinde az miktarda anekoik fizyolojik sıvı mevcuttur. Hidrosel, tunikanın iki yaprağı arasındaki sıvı miktarının artmasıdır. Testis çevresinde anekoik sıvı US ile kolayca görülerek tanı konulabilir. Hidrosel, septalı vasıfta da olabilir. Sıvı içinde noktasal ekojeniteler izlenmesi ve multiloküle görünüm hematosel ya da spermatosel düşündürür. US ile kesin ayrım mümkün değildir. Travma sonrası izlenen yoğun internal ekolu sıvı ise hematosel ile uyumludur.

Normal testis homojen internal ekoda, epididime göre hafif hiperekojen yapıdadır. Çevresinde ince hiperekojen bir çizgi şeklinde tunika görülür. Testisin orta kesiminde mediastinum testis hafif ekojen bir çizgi olarak izlenir. Testisin bitişiğinde ise kalın band

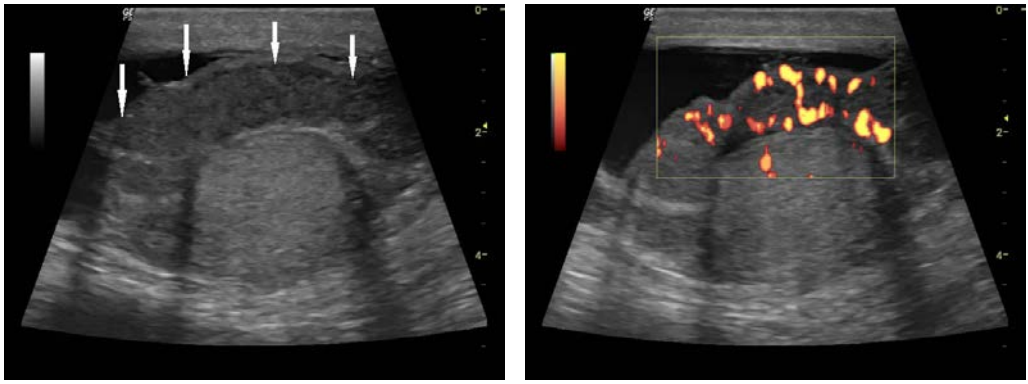
tarzında, daha hipoekoik bir yapı olarak epididim seçilir. Kaput epididimde milimetrik anekoik kistler çok sık görülür. Testis ve epididim ekleri de (apendiks testis ve apendiks epididimis) sıktır. Özellikle fizyolojik intraskrotal sıvı miktarı arttığında daha net olarak izlenirler ve testis ya da epididim üst kesiminde dışa doğru uzanan, testis ile izoekoik yapıda solid, ya da kistik görünümlü oluşumlar olarak görülürler.

İnmemiş testiste inguinal alan US ile incelenir. İnguinal kanal içindeki hipoekoik oval yapının testis olduğuna emin olmak için (lenf nodu ya da gubernakulumun distal bulböz kesimi olabilir), içinde mediastinum testise ait hiperekojen çizgi görülmelidir. Abdominal lokalizasyonlu testisleri saptamakta US yeterli değildir. İnmemiş ve palpe edilemeyen testiste en hassas görüntüleme yöntemi MRG'dir (%65-80 sensitivite, %100 spesifisite). MR arteriografi ve MR venografi tekniklerinin birlikte kullanımı ile bu oranlar daha da yükselse de, cerrahi eksplorasyon halen gerekmektedir. İnmemiş testislerin parankim ekosunu normal tarafla karşılaştırdığımızda, genellikle daha hipoekoik izlenirler. Olası tümöral lezyon açısından dikkatle değerlendirilmeli, optimal görüntü için mümkün olan en yüksek frekanslı problarla incelenmelidir. Renkli dopplerle parankimal vaskülarizasyon da karşılaştırmalı olarak değerlendirilmelidir.



Resim 14. Orşit. Gri skala US'de testis parankiminde heterojenite izlenmektedir.

Akut skrotumda, US ve renkli doppler vazgeçilmez görüntü yöntemleridir. Orşitte heterojen ve düşük ekolu testis izlenirken, tunikal kalınlaşma, hidrosel ve skrotal ödem de görülebilir (Resim 14). Epididimitte ise epididim kalın ve heterojen olarak düşük ekoludur (Resim 15). Epididimit ve orşitte,

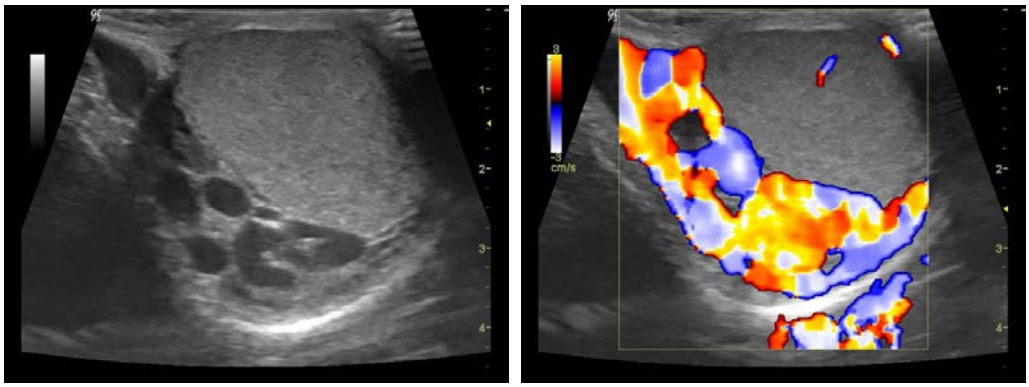


Resim 15. Epididimit. A) US'de epididim (oklar) belirgin kalın ve düşük ekolu izlenmekte. B) Renkli dopplerde epididimit ile uyumlu vaskülarizasyon artışı.

vaskülarizasyon normal tarafla karşılaştırıldığında belirgin artmıştır. Vaskülarizasyon artışı genellikle testis ve epididimde birlikte izlenirken, sadece birinde de olabilir. Antibiyotik tedavisi sonrası vaskülarizasyon artımı yavaş yavaş azalarak normale dönecektir. Komplike olgularda, epididim apseleri gelişebilir ve genellikle epididim kuyruk kesiminde santrali avasküler, hipoekoik alan olarak izlenir. Sellülitte skrotum cildinde belirgin kalınlaşma ve vaskülarizasyon artışı mevcuttur. Fournier gangreninde skrotal cilt kalınlaşmasına ek olarak gaz ekoları görülür. Gaz – hava değerleri US'de hiperekojendir ve posteriorunda kirli gölgesi vardır. Kirli gölge, havanın arkasında yarattığı hiperekoik heterojen artefakttır. Kordda izole olarak kalınlaşma ve vaskülarizasyon artışı ise funnikülit olarak isimlendirilir.

Testis torsiyonunda spermatik kordda 90-270 derece arası dönme olur ve ilk olarak venöz, sonra arteriel obstrüksiyon ortaya çıkar. Acil olarak düzeltilmezse testiküler infarkt gelişir. US bulguları; testis boyutlarında artış, parankim ekosunda azalma ve heterojenite, reaktif hidrosel olarak sayılabilir. Tanı koydurucu bulgu ağrı olan testiste renkli dopplerde vaskülarizasyon izlenmemesidir (%85 sensitivite, %100 spesifisite). Ancak, tam olmayan ya da çok erken dönem torsiyonda semptomatik testiste az da olsa kanlanma görülebilir. Ağrı olan testiste, diğer testise göre azalmış vaskülarizasyon, vaskülarizasyonun santralde izlenmezken periferik kesimlerde görülmesi ve pulse wave dopplerde resistan index (RI) artışı ile birlikte azalmış ya da ters dönmüş arteriel diyastolik akım tespit edilmesi inkomplet-parsiyel torsiyon göstergesidir. Bu bulguların göz ardı edilerek sadece hiç vaskülarizasyon olmayan testislere torsiyon tanısı konulması, birçok yanlış negatif tanıya neden olur. Spontan detorsiyon durumunda da, testis kanlanması normal olabilir, hatta reaktif artış göstererek orşiti taklit edebilir. Normal renkli doppler bulgularıyla; erken dönem torsiyon, parsiyel torsiyon ve torsiyon-detorsiyon ekarte edilemeyeceğinden, klinik şüphesi devam eden hastalarda kısa süre sonra (1-2 saat) kontrol US tetkiki yapılmalıdır. Bazı durumlarda da testis vaskülarizasyonu normalden zayıf olduğundan, yanlış pozitif tanıya neden olabilir. Belirgin skrotal ödemde, epididimoorşit sonrası gelişen testiküler infarktta, bazı vaskülitlerde ve pediatrik olgularda renkli dopplerde vaskülarizasyon zayıf izlenebilir. Ek olarak teknik ayar hataları da bu duruma neden olabilir. Renk alanı daraltılmalı, düşük pulse repetition frequency (PRF) değerleri kullanarak zayıf akımlara hassasiyet sağlanmalı ve parlaklık ayarı da uygun şekilde yapılmalıdır. Torsiyonda kesin tanı koydurucu bulgu ise spermatik korda girdap işareti olarak adlandırılan dönme hareketinin gösterilmesidir. Girdap işareti, testis ve kaput epididimin kranial komşuluğunda spermatik kordda ödematöz, ovoid görünüm olarak izlenir. Salyangoz ya da pipo görüntüsüne benzetilebilir. Klinik bulguları şiddetle torsiyon düşündüren olgularda, görüntüleme bulgularından bağımsız olarak cerrahi eksplorasyon önerilmektedir.

Çocuklarda ise en sık apendiks testis ve apendiks epididimis torsiyonları görülür. Testis veya epididimis komşuluğunda, vaskülarize olmayan, internal ekolu kistik görünümlü, bazen de solid yapı şeklinde izlenirler. Sıklıkla epididimde vaskülarizasyon artışı eşlik eder.



Resim 16. Varikosel. A) US'de testis posterior komşuluğunda dilate venöz yapılar görülmekte. B) Renkli dopplerde valsalva manevrası sırasında bu yapıların içinde belirgin reflü akım görülmekte.

İnguinal herniler de akut skrotum nedeni olabilir. İnguinal kanaldaki hassas şişliğe yönelik US ile tanı konulur. US'de kanal içine yağ doku herniasyonu varsa hiperekojen yağ doku izlenirken, intestinal herniasyonda hava-sıvı içeren bağırsak segmenti, peristaltik hareket ya da akinetik intestinal segment görülebilir.

Testis travmalarında da US'de intratestiküler ya da skrotal hematom, tunikal devamsızlık, testiküler rüptür ya da yabancı cisimler görülebilir. Tunika albugineada devamsızlık, testis konturunda düzensizlik ve hematosel, testiküler rüptüre işaret eden bulgulardır. Penetran travmalarda skrotum içinde hava ekosu izlenebilir.

Varikoselde, dilate pampiniform pleksusun tortiyoze venleri izlenir (Resim 16). Venlerin normal çapları hakkında yayınlarda farklı sınırlar verilse de, genellikle 2 ya da 3 mm'den geniş venler varikosel açısından anlamlı kabul edilir. Klinik varikosel bulgusu olmayanlarda ven çapının tek başına diagnostik kriter olmaması gerektiği bildirilmektedir. Tanıda supin pozisyonda valsalva manevrası sırasında 2 sn'den uzun geri akım (reflux) görülmesi ve bu esnada venlerde dilatasyon olmasıyla, özellikle erekte pozisyonda spontan reflü saptanması daha önemli bulgulardır. Varikoselektomi sonrası venler dilate olarak kalabileceğinden nüks varikosel ile karıştırılmamalıdır. İdeal bir varikosel tetkikinde, en geniş ven çapları ile geri akım varlığı, geri akımın süresi ve debisi değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmeler, supin ve erekte pozisyonda, istirahat ve valsalva sırasında ayrı ayrı ölçülüp raporlanmalıdır.

Testis içinde tek ya da multiple noktasal kalsifikasyonlar görülebilir. Kabul edilen kesin bir sınır olmasa da, sayısı beşten fazla milimetrik kalsifikasyon klasik testiküler mikrolitiazis lehinedir. Sayı beşten az olsa da, sınırlanmış mikrolitiazis olarak kabul edilebilir. Testiküler mikrolitiaziste, mikrolitlerin sayısıyla malignite insidansı arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bir kitle lezyonunun içinde izlenen tek bir kalsifikasyon genellikle travma, enfeksiyon, enfarkt ya da burned out (regrese olmuş) tümöre bağlıdır (Resim 17). Testis dışında epididimde, apendikslerde, tunikada ya da skrotum için-



Resim 17. Testiste burned out (regrese) tümör. US'de testis içinde daha önce kitle lezyonu tanımlanan lokalizasyonda milimetrik kalsifikasyon izlenmekte.



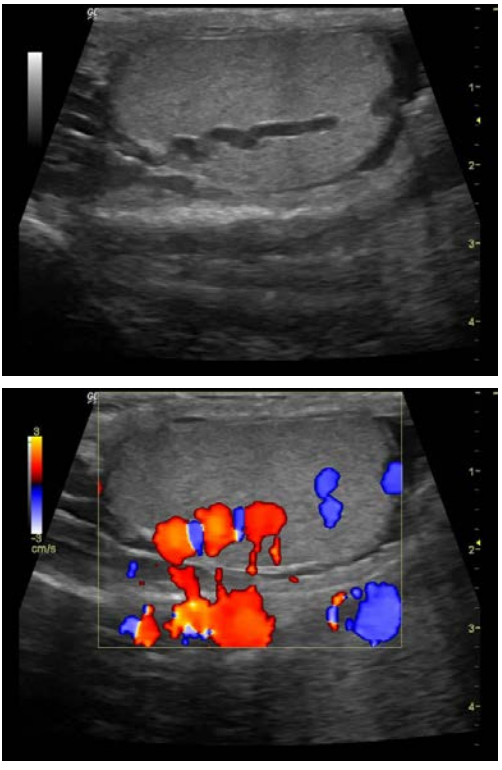
Resim 19. İntratestiküler kist. US'de testis içinde ince duvarlı, anekoik kist izlenmekte.



Resim 18. Skrolit. US'de skrotum içinde, testis ve epididimin dışında kaba kalsifikasyon görülmektedir.

de serbest hareket eden kalsifikasyonlar da (skrolit) görülebilir ve yüksek olasılıkla benign oluşumlardır (Resim 18).

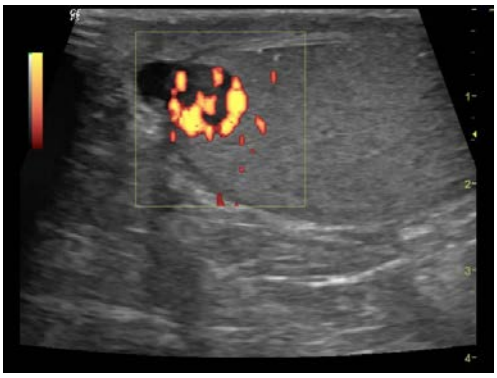
Testis içinde küçük boyutlu, ince duvarlı, anekoik kistler görülebilir (Resim 19). Testis dış sınırında lokalize tunikal kistler de benzer görünüm verirler. Mediastinum testis çevresinde izlenen multiple kistler ya da tübüler kistik yapılar ise rete testis ektazisi ile uyumludur. İntratestiküler varikosel de, testis içinde tübüler anekoik yapılar olarak izlenebilir (Resim 20).



Resim 20. İntratestiküler varikosel. A) US'de testis içinde anekoik tübüler yapılar. B) Renkli dopplerde valsalva manevrası sırasında bu yapıların kan ile dolduğu görülmekte.



Resim 21. Seminom. US'de testis üst polünde lokalize düzgün sınırlı, homojen internal ekolu, hipoekoik solid lezyon görülmektedir.



Resim 22. Seminom. Renkli dopplerde lezyonda belirgin internal vaskülarizasyon olduğu saptanmış.

US, intra-ekstratestiküler kitle ayrımında %95-100 sensitiftir. Testis tümörleri testis içinde düzgün ya da irregüle konturlu, hipo ya da hiperekoik solid kitleler şeklinde izlenir. Geniş kistik dejenerasyon –nekroz alanları ya da kalsifikasyonlar görülebilir. Solid bir kitle içinde renkli ya da power doppler ile vaskülarizasyon görülmemesi, benign olma lehine bir bulgudur. Ancak US cihazının kalitesi ve ayarları nedeniyle de lezyon içi vaskülarizasyon saptanamamış olabilir. Avasküler hipoekoik testis kitlelerinin %65'inin benign olduğu gösterilmiştir. Ancak kitle sınırlarının irregüle olması ya da kitle içinde kalsifikasyon gözlenmesi, malignite lehine değerlendirilmelidir. Elastografi ile sert kodlanan kitlelerin malign olma riski daha yüksek kabul edilir. Kontrastlı renkli dopplerde tamamen avasküler olan ve elastografide yumuşak kodlanan kitlelerin benign olma ihtimalinin çok yüksek olduğunu bildiren ve bunu multiparametrik testis US olarak öneren yayınlar mevcuttur. En sık görülen malign kitle lezyonu seminomdur ve genellikle homojen, hipoekoik solid kitle olarak izlenir (Resim 21-22). Küçük boyutlu olabileceği gibi, tüm testisi kaplayan multiple, multilobüle lezyonlar olarak da izlenebilirler. Embryonel hücreli kanserde daha heterojen yapıda, irregüle konturlu bir kitle görülmesi beklenir. Heterojen iç yapılı, kistik alanlar ve kalın septalar içeren lezyonlar akla teratom getirir. Soğan zarı şeklindeki katmanlı yapı epidermoid kist lehinedir. Küçük bir nodüler odak, kalsifikasyon kümesi ya da hiperekoik skar görüntüsü burned out tümöre işaret edebilir. Çocukta mediastinum testis yakınında lokalize ve genellikle bilateral görülen hipoekoik milimetrik nodüler oluşumlar adrenal rest düşündürür. Tüm testisi tutan infiltratif tümörler de orşitle karışan yaygın heterojeniteye neden olabilirler. Lenfomada, hipoekoik nodüler odaklar ya da testiste diffüz hipoekoik büyüme olabilir ve özellikle bu diffüz tutulumda, vaskülarizasyonda da belirgin artış olabileceğinden, görüntü orşit ile karışabilir. US bulguları tümörün tipi hakkında fikir verse de, hiçbir bulgu spesifik değildir. Kararsız kalınan skrotal kitlelerde ileri görüntüleme yöntemi olarak MRG tercih edilmelidir.

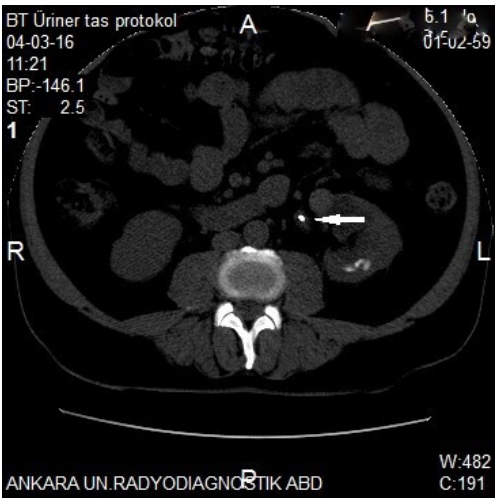
Epididimde izlenen solid kitlelerin büyük çoğunluğu kronik inflamatuar süreçlere bağlıdır. Sadece %5-15 kadarının malign olduğu bildirilmiştir. En sık görülen malign kitle epididimal adenokarsinomdur. US ile benign-malign kitle ayrımı yapmak çoğunlukla mümkün değidir. Malign kitleler daha büyük boyutlu ve daha fazla vaskülarize olmaya meyillidir. İnflamatuar süreçlere sekonder gelişen kitlelerin kapsülü olmayıp düzensiz sınırlı izlenirken, malign oluşumlarda düzgün sınır, kapsül ve buna bağlı olarak US'de hipo ya da hiperekoik periferal çizgi görülebildiği bilinmektedir. Düzgün sınırlı, vaskülarize olmayan solid kitleler sperm granülomu da olabilir. Sperm granülomu sıklıkla vazektomi sonrası görülür. Ekojenite, kalsifikasyon varlığı gibi bulgular da benign- malign ayrımında yararlı değildir. Solid bir epididim kitlesi renkli dopplerde vaskülerize değilse ve boyutu 15 mm'den küçükse takip edilebilirken, vaskülerize veya 15 mm'den büyük lezyonlarda eksplorasyon düşünülmelidir.

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

Bilgisayarlı Tomografi (BT), çok yararlı ancak ciddi miktarda iyonize radyasyon alımına neden olan bir görüntüleme yöntemidir. BT'de, hastanın etrafında dönen tüpten çıkan X ışınlarının, vücutta farklı dokularda farklı miktarda absorbe edilmesine dayanarak yüksek rezolüsyonlu görüntüler elde edilir. Detektör ve tüp teknolojilerindeki gelişmeler sonucu son yıllarda çok daha ayrıntılı ve hızlı görüntüler elde etmek mümkün olmuştur. US'ye göre daha yüksek rezolüsyonlu görüntüler elde edilmesinin yanı sıra, dansite ölçümü yapılabilmesi, İV kontrast madde vererek tümöral lezyonların ayırıcı tanısının yapılabilmesi gibi üstünlükleri vardır. BT ile böbrekler, perirenal yağ doku ve çevre fasialar, lenf nodları net izlenebilirken; İV kontrast sonrası konjenital anomaliler, parankimal ya da toplayıcı sistem içi kitle lezyonları, üreter ve mesane tümörleri, tümör çevresindeki doku değişiklikleri, postoperatif kolleksiyonlar gibi bir çok üriner sistem patolojisi de değerlendirilebilir. Özellikle batın içi loküle kolleksiyonların saptanmasında çok başarılı bir yöntemdir. Ürinoma, lenfosel, abse gibi kolleksiyonların ayırıcı tanısı genellikle BT ile yapılabilir. Bu kolleksiyonların perkütan drenajı yanısıra, batın içi solid kitlelerden biyopsi alınması sırasında da BT rehberliği tercih edilen yöntemdir. BT'de US ile görülemeyen süperpoze intestinal yapılar visualize edilebildiğinden, iğnenin geçiş trasesinde bunlardan kaçınmak mümkündür. Ayrıca intestinal artefaktlar nedeniyle US'de net görüntü alınamazken, BT'de bu problem yoktur.

BT'de, klasik abdominal ya da pelvik tarama dışında, üriner sistem için kullanılan özel protokoller mevcuttur. Şüphelenilen patolojiye göre bu tetkikleri istemek ve isteme ayrıntılı klinik bilgi eklemek doğru tanı oranını yükseltecektir.

BT, üriner sistem taş hastalığında çok değerli bir görüntüleme yöntemidir. Kimyasal içeriğinden bağımsız olarak neredeye tüm üriner sistem taşları BT ile hiperdens (beyaz) olarak görülebilir. Sadece, AİDS hastalarının tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörü olan indinovirin idrarda kristalize olması sonucu oluşan indinovir taşlarının BT ile visualize edilemeyeceği bilinmektedir. Taşa yönelik olarak özel Taş Protokolü uygulanır. Bunda, İV kontrast

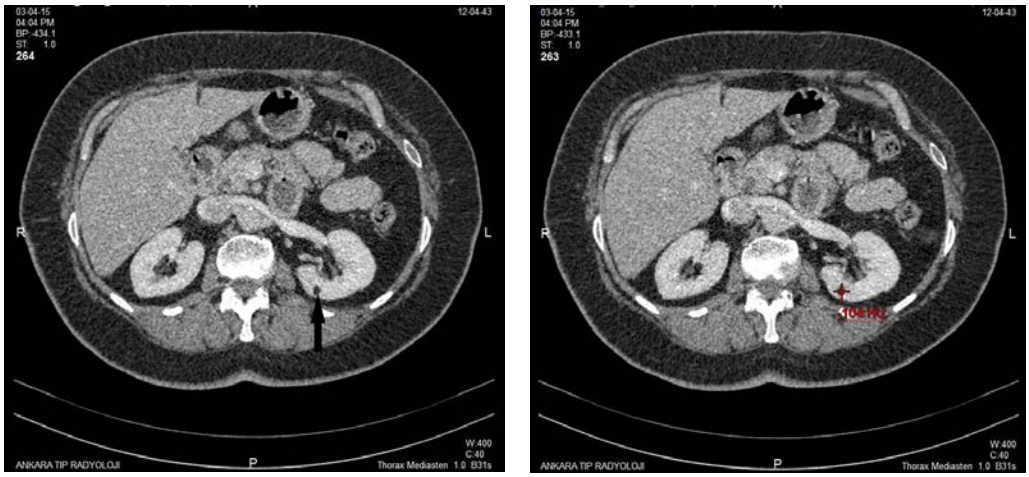


Resim 23. Üreterolitiazis. Taş protokolünde, kontrastsız BT'de sol üreterde taşa ait dansite (ok) görülmekte.

madde vermeden tarama yapılarak, kontrast maddenin taş opasitesini maskelemesi engellenir. US ile böbrek ve mesane taşları net görülebilirken, üreter taşlarındaki başarı oranının %50'lerde kaldığı bilinmektedir. Oysa ki, kontrastsız BT ile üreter taşlarının saptanmasında %96-99 sensitivite, %92-100 spesifisite oranları bildirilmektedir (Resim 23). Üreter taşı tanısında altın standart görüntüleme yöntemi taş protokolünde BT'dir. Nadiren, üreter trasesi üzerindeki milimetrik vasküler kalsifikasyonlar (flebolit) ya da lenf nodu kalsifikasyonları, üreter taşından kesin ayırt edilemeyebilir. Üreter taşında, hiperdens odağın çevresinde üreter duvarında ödeme işaret eden halka şeklinde yumuşak doku ödemi (rim sign) olması ayırıcı tanıda yararlıdır. Ek olarak, obstrüksiyona sekonder gelişen üreter dilatasyonu, perinefrik yağ dokuda oluşan asimetrik inflamatuar değişiklikler ve hidronefroz ile nefromegali de üreter taşı tanısına destek olur. Üreter taşı ile flebolit ayrımında yararlı diğer bir bulgu ise kuyruklu yıldız işaretidir. Kalsifiye flebolit yıldızın çekirdeği, venin incelerek devam eden nonkalsifiye kısmı ise kuyruk görünümünü oluşturur. Ayırıcı tanıda problem yaratan apendisit, divertikülit gibi patolojiler de BT ile ayırt edilir. Ayrıca toplam taş yükü BT ile belirlenebilir. Dual enerji BT yöntemi ile ürik asit-kalsiyum tabanlı taşların ayrımı normal BT'ye göre daha iyi yapılabilmektedir.

Kılavuzlarda ürolitiaziste tercih edilen görüntüleme yöntemleri; olgunun önceden bilinen taş hastalığı olup olmadığı, önceki taşın kimyasal içeriği, vücut kitle indeksi, hidronefroz varlığı, tedavi sonrası takip hastası olması gibi çeşitli faktörlere göre değişmektedir. BT'de hasta DÜSG ve İVÜ'ye göre belirgin yüksek dozda iyonize radyasyona maruz kalır. Geliştirilen düşük doz tarama protokolleri ile alınan doz ciddi anlamda azaltılsa da, özellikle çocuklar ve gençlerde öncelik US'ye verilmelidir. US ile tanı konulamayan ve üreter taşı düşünülen olgularda ise, radyoloji ile iletişim içinde olunarak, görüntü kalitesi daha düşük ancak radyasyon oranı ciddi olarak azaltılmış özel BT protokollerinin kullanımı tercih edilmelidir.

Böbrek kitlelerinde BT çok değerli bilgiler sağlar. Bu noktada BT'nin dansite ölçme özelliğinden bahsetmek gereklidir. İnsan gözü grinin tonlarını sınırlı bir şekilde ayırt edebilir. Bir BT görüntüsünde grinin çok sayıda tonu vardır ve her bir ton, dokunun X ışını absorbsiyonuna göre farklı bir değere karşılık gelir. X ışınını absorbe etmeyip geçiren gaz ve yağ doku gibi yapılar siyah (hipodens) izlenirken, güçlü bir şekilde absorbe eden dokular beyaza yakın (hiperdens) izlenirler. Aradaki yoğunlukları da BT cihazı ile

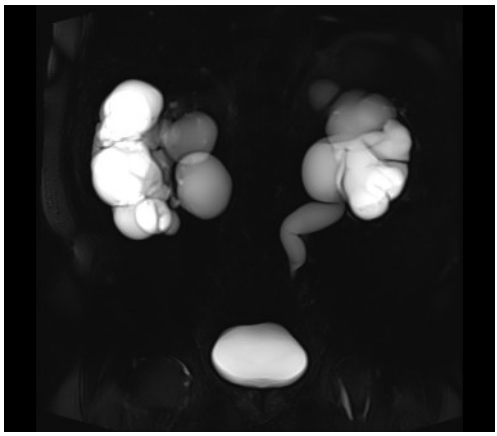


Resim 24. Anjiomyolipomda dansite ölçümü. A) BT'de sol böbrek posteriorunda milimetrik hipodens lezyon (ok). B) Dansitesi negatif değerlerde ölçülmüş ve AML tanısı kesinleşmiştir.

ölçmek mümkündür ve buna dansite ölçümü adı verilir. Su içerikli oluşumlar yaklaşık 0 dansitede ölçülürken, solid oluşumlar yüksek, taşlar ve kemikler daha da yüksek dansiteli izlenir. Yağ doku ise negatif dansite verir. Basit kistler hipodens yapılar olarak izlenir. Kist içeriği yoğunlaştıkça (proteinöz ya da komplike kistler) hiperdens görüntü verir. Bu tip kistlerde, US ile kist-solid ayrımı netleştirilir. Dansite ölçümü anjiomyolipomda (AML) tanı koyan yöntemdir. AML benign, mezenşimal bir tümördür ve adından da anlaşıldığı gibi üç ayrı doku içerir. US'de genellikle hiperekojen bir lezyon olarak izlenirler, ancak nadiren de olsa renal hücreli kanserler (RHK) de benzer US görüntüsü verebileceğinden, US ile kesin ayırıcı tanı yapılamaz. Oysa AML yağ doku içerdiğinden, BT ile dansite ölçümü yapılarak ayırıcı tanı basit ve etkili şekilde yapılabilir. Kontrast madde vermeden alınan BT kesitlerinde, lezyon üzerinden yapılan dansite ölçümleri yağ doku değerleri (-15,- 20 ve daha düşük) verirse AML tanısı konulur (Resim 24). Lezyon içinde sadece küçük bir alanda dahi yağ değeri alınması tanı koydurucudur. Küçük boyutlu AML'ler klinik olarak önemsizken, 4 cm'den büyük olanların %70-90'ının semptomatik olduğu ve kanayabileceği bilinmelidir. AML'de retroperitoneal kanama sonucu gelişen hipovolemik şoka Wunderlich sendromu adı verilir. Malign böbrek kitlelerinde yağ dokunun son derece nadiren bulunması nedeniyle pratikte yağ içeren tüm böbrek kitleleri AML olarak kabul edilir. Ancak, yağ doku içeren bir lezyonda kalsifikasyonlar da izleniyorsa, görünüm çok nadir görülen yağ içerikli RHK lehine değerlendirilir. Diğer bir tanısal sıkıntı yağdan fakir AML'lerde ortaya çıkar. Yağ içeriği çok az olduğundan BT'de tespit edilemeyen bu AML'lerde, MRG ek bilgi sağlayabilir. Ancak genellikle eksize edilmeleri gerekir. Onkositom düşündüren santral skar bulgusu ve benign-malign ayrımında kullanılan farklı kontrastlanma paternleri olsa da, aksi ispatlanana kadar yağ doku içermeyen her solid böbrek tümörü malign kabul edilmelidir.

Solid böbrek kitlelerinin çoğu başka amaçla yapılan bir abdominal US ya da BT taramasında insidental olarak bulunur. Parsiyel nefrektomi ile tedaviye uygun olup olmadığının belirlenmesi amacıyla boyutu, böbrek içindeki lokalizasyonu, toplayıcı sisteme, sinüs ekosuna, vasküler yapılara olan yakınlığı net olarak bilinmelidir. Tüm bunlar için BT'den yararlanılır. AML dışındaki solid parankimal böbrek tümörlerinde kullanılan BT protokolü Dinamik Renal BT'dir (multifazik renal BT). Dinamik renal BT'de; öncelikle kontrastsız kesitler alınır. Böylece kitlenin yağ doku içeriği ve intratümöral kalsifikasyonlar kontrol edilir. İV kontrast sonrası arteriel faz (av malformasyonlar ve cerrahi öncesi vasküler anatomiyi görüntülemek içindir, bu fazda kesitler alınması zorunlu değildir), kortikomedüller faz (yaklaşık 30-70 saniye) ve nefrogram fazı (yaklaşık 80-120 saniye) görüntüleri alınır. Bunlara 3-10 dakika kadar sonra alınan ekskresyon fazı görüntüleri de eklenebilir. Renal kitlenin kontast öncesi dansitesi, İV kontrast sonrası dansite artımı (kontrast tutulumu) olup olmadığı, kontrast tutma ve bırakma (wash out) süreleri ve kontrastlanma paternleri değerlendirilir. Yağ içermeyen solid bir kitle, İV kontrast sonrası en az 20 HU (hounsfield unit) parlaklık artışı gösteriyorsa hemen her zaman malignidir. RHK tanısında en önemli olan nefrogram fazında alınan kesitlerdir. RHK'ler bu fazda tipik olarak çevre parankimden daha düşük parlama gösterir ve daha net visualize edilebilirler. RHK'lerin alt tiplerinin ayrımında da dinamik renal BT bilgi sağlayabilir. Örneğin şeffaf hücreli RHK'ların %90'ında belirgin kontrast tutulumu (hiperenhancement) ve heterojen patern izlenirken, papiller tip RHK'de genellikle daha zayıf kontrast tutulumu ve homojen patern mevcuttur. Ancak BT bulgularına dayanarak RHK, transizyonel hücreli kanser, onkositom ya da adenom ayrımını kesin olarak yapmak mümkün değildir. Perirenal yağ dokuda kirlenme olarak adlandırılan lineer çizgilenmeler ve komşu fasialardaki kalınlaşmalar perirenal invazyona işaret edebilir. Kitle ile çevre organlar arasındaki yağ planlarının silinmesi de invazyon düşündürse de, yağ planları sadece basıya sekonder silik görünümde de olabilir. Örneğin, sağ böbrekten köken alıp karaciğere doğru ekzofitik uzanım gösteren ve aradaki yağ planlarını silen solid kitlelerin büyük çoğunluğunun karaciğere invaze olmadığı gösterilmiştir. Renal lenfomada genellikle (%60) multiple, homojen ve hipodens nodüler parankimal kitleler izlenirken, tek bir solid kitle olarak da ortaya çıkabilir. Diffüz renal infiltrasyon ve perirenal lenfomatöz infiltrasyon da görülebilir.

Renal pelvis, kaliks ve üreterde lokalize kitlelerde ise BT ürografi kullanılır. BT ürografi, kılavuzlarda üst üriner sistem ürotelyal karsinom değerlendirmesinde altın standart olarak kabul edilmeketedir. BT ürografi, Dinamik Renal BT'ye geç faz (ekskresyon fazı) kesitlerin eklenmesi ile elde edilir. İV kontrast verilmesinden 3-10 dakika kadar sonra alınan kesitlerde renal pelvis, üreterler ve mesane kontrast madde ile dolacağından, olası dolum defektleri ayrıntılı olarak ortaya konulabilir. Daha erken dönemde alınan kesitlerde ise lümen içindeki erken kontrast tutan tümöral lezyonlar visualize edilir. Geç dönemde alınan kesitler, reformatting (multiplanar rekonstrüksiyon) denilen işlemle koronal plana çevrilerek, İVÜ'ye benzer görüntüler üzerinde değerlendirme yapmak da



Resim 25. BT Ürografi. Bilateral hidronefroz ve sol üreterde dar segmente kadar dilatasyon görülmekte.

mümkündür (Resim 25). Ürotelyal lezyonların BT ürografi ile saptanmasında %97'lere varan sensitivite oranları bildirilmektedir. Ancak 5 mm'den küçük lezyonlarda bu oranın ciddi şekilde düştüğü bilinmelidir. Üreterde izlenen dolum defektleri pıhtı, poliüreteritis sistika, malakoplaki, lökoplaki, tüberküloz, fungus topu ya da papiller nekroza sekonder kopmuş papillaya ait olabilir. Yapı, dansite ve kontrast tutma özellikleriyle tanıda bir fikir sahibi olunabilse de, üreter içinde saptanan yumuşak doku dansitesindeki her lezyon, üreteroskopi ya da biyopsi ile aksi kanıtlanıncaya kadar malign kabul edilmelidir.

Renal ven ve vena kava inferior (VKİ)'daki trombüsler de BT ile değerlendirilir. Trombüsler, ven lümeni içinde net olarak görülür. Trombüsün uzunluğu ve VKİ'nin hangi segmentine kadar uzandığı da izlenir. Tüm bunlar birlikte değerlendirildiğinde, evreleme de yapılabilir. Tümörün boyutu, perinefrik yağ dokuya uzanımı, Gerota fasiyası tutulumu, venöz trombüsün infra ya da supradiyafragmatik uzanımı, rejyonel ya da uzak lenf nodları tutulumu ve uzak metastazlar BT ile izlenebilir. Böbrek kitlelerinde perkütan ablasyon tedavileri veya parsiyel-radikal nefrektomi sonrası takiplerde de nüks ya da rezidü lezyonları saptamak için BT kullanılır.

Renal arterlerin değerlendirilmesinde BT anjiografi tekniği kullanılır. Özellikle transplantasyon öncesi renal vasküler anatominin ayrıntılı değerlendirilmesi için çok yararlıdır. BT, genitoüriner fistüllerin tanısında da yararlı bir yöntemdir. Pyelo-alimenter, renokutanöz ve enterovezikal fistül şüphesinde ilk görüntüleme yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Genitoüriner infeksiyonlarda; akut pyelonefrit, amfizematöz pyelonefrit, renal ve perirenal abse tanısında US ve İVÜ'den çok daha üstündür. Abse BT'de genellikle iyi sınırlı, düşük dansiteli, kalın ve irregüler duvarlı bir lezyon olarak görülür. Kontrast tutulumu abse duvarında izlenirken, santraldeki likefiye pürülan materyalde görülmez. Sıvı içerikli bir lezyonun içinde gaz dansitesi görülmesi kuvvetle abse düşündürür.

Retroperitoneal bölgeye ait patolojilerde ve böbrek travmalarında da, BT tercih edilen görüntüleme yöntemi olmaktadır. BT ile hem böbrek hasarının derecelendirmesi yapılabilir, hem de batın içi kanamalar ve diğer organlara ait hasarlar tespit edilebilir. Renal kontüzyon, hematom, laserasyon, aktif kanama, renal infarkt ve üriner ekstravazyon BT ile görülebilir. Olası kontrast madde ekstravazasyonlarını saptayabilmek için, inceleme kontrastlı olarak yapılmalıdır. Mesane rüptüründen şüphe ediliyorsa BT sistogram da çekilebilir. Bunun için, salin içine konulan kontrast madde mesane içine katater yoluyla verilir ve kesitler alınır.



Resim 26. Mesane tümöründe perivezikal invazyon. BT'de mesane sağ ve anterior kesiminde lineer çizgilenmeler (ok) - perivezikal yağ dokusunda kirli görünüm.

Mesane tümörlerinde BT'nin tanısal başarısı % 60-95 arasında bildirilmektedir. Kontrast madde mesane lümenine ulaşmadan önce ve sonraki kesitler birlikte yorumlanmalıdır. Büyük kitleler BT'de mesane içinde dolum defekti şeklinde izlenir. Mesane duvarında fokal kalınlaşma ve kalisifikasyonlar da kitle bulgusu olabilir. Ancak ne BT ne de MR ürografinin küçük lezyonların tanısında sistoskopi kadar hassas olmadığı bilinmelidir. Kitlenin mesane duvarının hangi katına kadar invaze olduğu konusunda da BT yeterli bilgi sağlamaz. Ancak perivezikal invazyonda, çevre yağ planlarında kirlenme, bu bölgede patolojik kontrast tutulumu ya da kitle lezyonunun mesane dışına doğru uzanımı BT ile değerlendirilebilir (Resim 26). T2a ve T2b evrelerini ayırt edemese de, T3b ve daha yüksek evrelerde doğruluk oranları %83-93 arası bildirilmektedir. BT ile üreter, böbrek ve mesanedeki senkronoz ya da metakronoz lezyonlar da visualize edilebilir. Ayrıca pelvik ve abdominal bölgedeki lenf nodu tutulumlarında da hassas bir yöntemdir. Sonuç olarak, sistoskopi ve TUR ile kitle saptanıp duvar invazyonunun derinliği belirlenebilse de, ekstravezikal invazyonun gösterilmesi için BT ya da MRG gereklidir ancak bunların da mikroskopik invazyonu ortaya koyamayacağı bilinmelidir. İdeal olarak BT, herhangi bir girişimsel işlemden önce yapılmalıdır, çünkü TUR'a sekonder reaktif duvar kalınlaşması ve perivezikal yağ dokudaki inflamatuar bulgular yanlış evrelemeye neden olabilir. TUR sonrası BT en az 7 gün sonra yapılmalıdır.

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

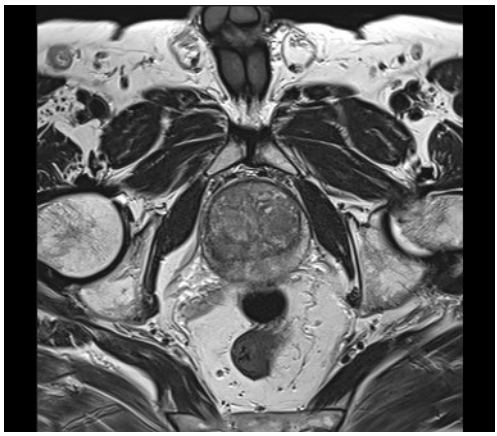
MRG tekniği basitçe şöyle özetlenebilir; hasta güçlü bir manyetik alana yerleştirilir. Bu alanda, vücuttaki hidrojen atomlarının protonlarının hepsi belli bir yöne doğru çevrilir ve böylece manyetik bir vektör elde edilir. Bunun ardından belli aralıklarla radyofrekans sinyalleri gönderilerek, bu manyetik vektörde sapmalar oluşturulur. Sonrasında manyetik vektörün tekrar aynı yöne dönmesi sırasında oluşan sinyallerden dijital görüntüler elde edilir. MRG'de iyonize radyasyon kullanılmadan görüntü elde edilmesi çok büyük bir avantajdır. Yumuşak doku rezolüsyonu BT'den daha yüksektir ve gerçek multiplanar görüntüler elde etmek mümkündür. Kullanılan kontrast maddenin olası komplikasyonları da BT'ye göre daha azdır. Ancak, hastanın yatırıldığı tüp şeklindeki alanın darlığı, uzun tetkik süreleri ve daha pahalı bir teknoloji olması nedeniyle genellikle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olmamakta, daha çok diğer görüntüleme yöntemleriyle çözülenemeyen problemlerde kullanılmaktadır. Özellikle BT'de ki kont-

rast maddenin kullanılamayacağı durumlarda, yakın aralıklı tetkiklerle hastaya fazla radyasyon vermemek ya da genç hastalarda radyasyonun zararlı etkilerinden kaçınmak için MRG önemli ve etkili bir alternatiftir. MRG'de farklı görüntü sekansları mevcuttur. Kullanılan cihazlara ve hekime göre bu sekanslar arasında farklılık olabileceğinden, MRG isteminde bulunurken mutlaka ayrıntılı klinik bilgi verilmelidir.

MRG, kalsifikasyonlara hassas olmadığından ürolitiazis tanısında kullanılan bir yöntem değildir. MRG ile böbrek kistlerinin kategorizasyonu yapılabilir. Kist içindeki ince septaları saptamada, BT'de izlenen yoğun içerikli (hiperdens) kistlerin değerlendirilmesinde, mikroskopik yağ içeriklerinin gösterilerek AML tanısının netleştirilmesinde BT'den daha hassas kabul edilmektedir. Kist duvarındaki kaba kalsifikasyonlar BT'de görüntüde artefaktlara neden olabilirken, MRG'de bu problem yoktur. BT'de basit kistlerde görülen ve pseudo-enhancement olarak adlandırılan yanıltıcı postkontrast dansite artımı konusunda da MRG daha güvenilir bir yöntemdir. Ancak, yukarıda sayılan birçok patoloji için farklı sekanslar kullanılması gerektiği unutulmamalı ve mutlaka buna yönelik ön klinik bilgi verilmelidir. MRG, solid böbrek tümörlerinin değerlendirilmesinde de BT ile benzer tanısal doğruluk oranlarına sahiptir. Kitlelerin kontrast tutum özelliklerine ek olarak, diffüzyon yöntemi ile maligniteye yönelik ek bulgular elde edilir. Su moleküllerinin hücreler arasındaki hareketine yönelik bilgi veren bu yöntemde, malign oluşumlarda kısıtlanmış diffüzyon görülecektir. BT ile benzer şekilde MR ürografi sekansları alınarak, toplayıcı sistem içindeki tümöral lezyonlar görüntülenebilir. Renal ven ve İVK trombüslerinde, MRG'nin BT'den daha hassas olup, %95-100 negatif prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir.

MR ürografi, iyonize radyasyon içermediğinden pediatrik olgularda üriner sistemin morfolojik ve fonksiyonel değerlendirilmesinde önemli bir yöntemdir. En sık endikasyonları; kompleks üriner sistem anomalilerinin görüntülenmesi, obstrüksiyon şüphesi, darlıkların tam lokalizasyon ve uzunluğunun ortaya konulması, operasyon öncesi planlama ve postoperatif değerlendirmedir. Dilate veya obstrükte toplayıcı sistemlerde kontrast madde verilmeden görüntü alabilen MR hidrografi yöntemi kullanılabilir. Kontrast verildikten sonra alınan görüntülerde ise dilate olmayan toplayıcı sistem de net visualize edilir. Fonksiyonel MR ürografi ile split renal fonksiyon değerleri elde edilebilir.

Mesane kanseri evrelemesinde MRG, BT'den daha başarılıdır. Özellikle T2 ağırlıklı kesitlerde yüksek intensitedeki (parlak) idrar ile düşük intensiteli mesane duvarının sınırları net izlenir. Duvarı oluşturan kas tabakaları da ayırt edilebilir. Derin ve yüzeyel kas tabakalarına olan invazyonu ayırt etmek konusunda BT'den daha başarılı olsa da, spesifisitesi çok yüksek değildir. Ancak çevre yağ dokusu invazyonunda yüksek oranda sensitiftir. Son yıllarda mesane tümörlerinin değerlendirilmesinde multiparametrik MRG (T2A, diffüzyon ağırlıklı ve İV kontrast sonrası dinamik sekanslar) ön plana çıkmıştır. Bu MRG görüntüleri Vİ-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System) adı verilen ve 2018 yılında önerilen sisteme göre raporlanmaktadır. Vİ-RADS sisteminin kullanımının, raporlayıcı uyumunu ve

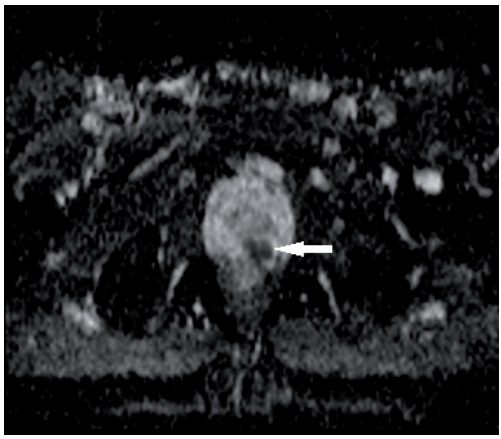


Resim 27. Prostat MRG, transvers plan. T2 ağırlıklı kesitlerde zonal ayrım net olarak yapılabilmektedir.

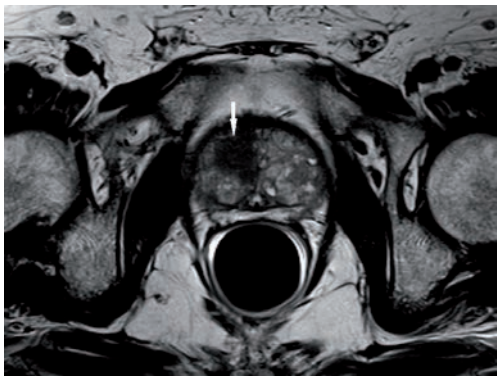
MRG'nin kas invazyonunu saptamaktaki tanısal değerini arttırdığı belirtilmektedir.

MRG ile testisteki solid malign kitlelelerin tiplerini ayırt etmek mümkün olmasa da, kitleyle hematom ya da enfarkt alanı gibi lezyonlar ayrıt edilebilir. Skrotal US ile tanının netleştirilemediği, özellikle benign bir lezyon olasılığının ekarte edilemediği tüm skrotal kitle lezyonlarında MRG yapılmalıdır. MRG, penil kanserlerin sınırlarının ve uzanımının belirlenmesinde, korpora kavernoza ve üretra invazyonunun saptanmasında kullanılır. Penil travma ve peyroni plaklarında da US'den daha net bilgi sağlar.

MRG, prostat kanserinde tanı değeri en yüksek olan görüntüleme yöntemidir. Anatomik detay en iyi T2 ağırlıklı kesitlerde görülür (Resim 27). Bu görüntülerde iç gland-periferal zon ayrımı net olarak yapılabilir. Ancak, olası prostat kanseri odaklarını saptamak için sadece bu kesitler yeterli değildir. Prostat için multiparametrik (mpMRG) inceleme adı verilen kombine sekanslar kullanılır. mpMRG'de; T1 ve T2 ağırlıklı kesitler ile birlikte, diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ve dinamik kontrastlı inceleme yapılır. mpMRG için endorektal sargı kullanmaya gerek yoktur. Endorektal sargı, görüntü kalitesini yükseltse de hastalara rahatsızlık veren bir yöntemdir. Bu yüzden, önceden çekilen mpMRG ve alınan biyopsiye rağmen halen tanı konulamayan zor olgularda tercih edilir. mpMRG tetkiki için pelvik sargılar ve 1.5 Tesla gücünde cihazların kullanımı yeterli kabul edilmektedir. Ancak, 3 Tesla gücünde cihazlarla daha ayrıntılı görüntüler alındığı ve tanısal doğruluk oranının yükseldiği de bilinmelidir. mpMRG ile prostattaki klinik olarak anlamlı kanserlerin saptanmasında %85-90 sensitivite ve spesifisite oranları bildirilmektedir. Bu oranlar düşük gleason skorlu ve çok küçük boyutlu kanserlerde düşse de, klinik olarak önemsiz kabul edilen bu kanserlerin görülememesi, mpMRG'nin olumlu bir özelliği olarak kabul edilmektedir. Bu sayede gereksiz biyopsilerden kaçınılabilir. mpMRG bulgularına göre "Prostat Imaging Reporting and Data System" (PİRADS) ile beş risk kategorisi oluşturulmuştur. PİRADS 1'de klinik olarak anlamlı kanser olasılığı çok düşüktür. PİRADS 2'de olasılık düşük, PİRADS 3 orta derecede şüpheli, PİRADS 4'te yüksek olasılık, PİRADS 5 ise çok yüksek şüpheli kabul edilir. PİRADS'a göre mpMRG'de PZ lezyonları diffüzyon ağırlıklı görüntüleme kesitlerinde, iç gland lezyonları ise T2 ağırlıklı görüntülerde değerlendirilmelidir (Resim 28, 29). PİRADS'ın günümüzde 2.1'inci versiyonu kullanılmakta olup, değişen ve gelişen bir sınıflama sistemi olduğu, gelecekte farklı ekleme ve çıkarmalar yapılabileceği bilinmelidir. PİRADS versiyon 2.1'de asgari kalitede bir mpMRG incelemesinin nasıl yapılacağı,



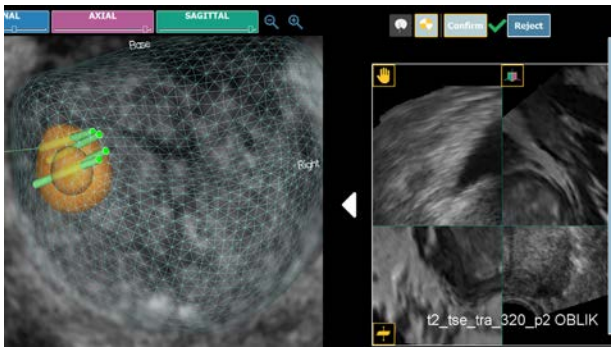
Resim 28. Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI). Prostat periferal zonu sol apikalde diffüzyon kısıtlanması gösteren lezyon (ok) izlenmektedir (PİRADS 4 lezyon).



Resim 29. Prostat MRG. T2 ağırlıklı kesitte iç glandda net sınır vermeyen geniş hipointens alan (ok) izlenmekte (PİRADS 5 lezyon).

nasıl raporlanması gerektiği, lezyonların nasıl yorumlanacağı ayrıntılı olarak ve örnekleriyle anlatılmaktadır. Konuyla ilgilenen Ürologların kaynaklar bölümünde yer alan ilgili makaleleri okuması önerilir. (24, 27) MRG, lezyonların saptanması ve PİRADS sınıflanması dışında, periprostatik yayılım, seminal vezikül – nörovasküler demet tutulumu, membranöz üretra uzunluğu, prostatın apikal derinliği gibi konularda cerrahi öncesi yol gösterici bilgiler sağlayabilir. Son dönem yayınlarda periferal zondaki lezyonların kapsül ile temas uzunluğu ölçümlerinin, periprostatik invazyon açısından değerli olduğu gösterilmiştir.

mpMRG aktif izlem hastalarında da kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde kılavuzlarda, ilk biyopsi öncesinde de mpMRG çekimi yer almıştır. Birkaç yıl öncesinde sadece rebiyopsilerden önce mpMRG önerilmekteyken, EAU kılavuzunda artık ilk biyopsiden önce mpMRG tetkiki yapılması ve mpMRG ile saptanan PİRADS 3, 4 ve 5 lezyonlardan biyopsi alınması önerilmektedir. Çeşitli yayınlar PİRADS 3 lezyonlardan sadece PSA dansitesi %15'in üzerinde olan hastalarda biyopsi alınmasını önermektedir. Bu lezyonlardan biyopsi almak için TRUS yeterli değildir. Çünkü MRG'de saptanan lezyonlar genellikle TRUS ile visualize edilemez. Bu amaçla, mpMRG ve TRUS görüntülerini birleştirmeyi amaçlayan füzyon biyopsi teknikleri kullanılmaktadır. Füzyon biyopsileri iki yöntemle yapılabilir. İlki bilişsel (kognitif) füzyon yöntemidir. Bunda, biyopsiyi alacak hekim MPMRG görüntülerini inceler, lezyonların prostattaki lokalizasyonlarını belirler ve TRUS biyopsi sırasında bu lokalizasyonlardan ek örneklemeler yapar. Geniş lezyonlarda başarılı bir yöntem olsa da, 1 cm'den küçük lezyonları atlama olasılığı yüksektir. Büyük (50 ml ve üzeri) prostatlarda da kognitif biyopsinin başarı şansı azalmaktadır. Gerçek füzyon biyopsi yöntemi ise MR-TRUS füzyondur. mpMRG'nin US cihazına yüklenmesi sonrası, özel programlarla canlı TRUS görüntüleri ile MRG'ler süperpoze edilir (Resim 30). Böylece, TRUS yapılırken ekranda



Resim 30. MRG-TRUS füzyon biyopsisi. Sağda MRG ve TRUS füzyon görüntüleri, solda ise lezyonun prostat içindeki yerinin ve biyopsi trasesinin üç boyutlu görüntüsü izlenmekte.

MRG'deki lezyonlar da izlenir ve bu lokalizasyonlardan hedefe yönelik parça alınabilir. MR-TRUS füzyon biyopsileri ile prostat kanseri saptama oranları, TRUS biyopsilere göre anlamlı şekilde artmıştır. Bu biyopsiler, lokal anestezi altında yapılabilen ve çok geniş alan gerektirmeyen işlemlerdir. Diğer bir yöntem ise, direkt olarak MRG cihazının içinde MRG eşliğinde biyopsi alınmasıdır. MR-TRUS füzyonda olabilecek kaymaları da ekarte ederek lezyona daha yüksek doğrulukla ulaşmayı sağlayan bu yöntem, özel ekipman gerektirmesi, uzun sürmesi ve hasta açısından daha zahmetli olması sebebiyle çok tercih edilmemektedir. MR-TRUS Füzyon tekniklerindeki gelişmeler, henüz prostattan alınan parça sayısında azalmaya yol açmamıştır. Yapılan çalışmalara göre, sadece mpMRG'de saptanan lezyonlardan parça alınır ve sistematik örnekleme yapılmazsa, klinik anlamlı prostat kanserlerinin yaklaşık %15'i kaçırılmaktadır. Bu yüzden kılavuzlar halen hedefe yönelik füzyon biyopsi ile 12 kadran sistematik örneklemenin birlikte yapılmasını önermektedir.

Füzyon biyopsi günümüzde genellikle transrektal yolla yapılmaktadır. Ancak, transrektal yolla yapılan biyopsilerdeki enfeksiyon - sepsis riski ve gittikçe artan antibiyotik resistansı nedeniyle, transperineal biyopsiye doğru bir kayma görülmektedir. EAU 2021 kılavuzunda prostat biyopsilerinde öncelikle transperineal yolun tercih edilmesi ve profilakside flurokinolon grubu antibiyotiklerin kullanılmaması önerilmiştir. Prostat füzyon biyopsiler de transperineal yolla ve lokal anestezi altında yapılabilmektedir.

mpMRG ve füzyon biyopsi sayesinde, prostatın sadece tek bir bölgesinde saptanan kanserler, çeşitli değerlendirmeler sonrası uygun görülürse, fokal terapi yöntemleriyle de tedavi edilebilmektedir. Füzyon teknolojisini kullanarak, lezyona iğneyle giriş yapmak ve farklı enerji yöntemleriyle fokal terapi uygulamak mümkün olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ödev K. Üriner Sistem Radyolojisi. Konya:Atlas Tıp Kitabevi;1992. p.12-55.
2. Stahl CM, Meisinger QC, Andre MP, Kinney TB, Newton IG. Radiation risk to the fluoroscopy operator and staff. AJR 2016;207:737-744.
3. Dyer RB, Chen MY, Zagoria RJ. Intravenous urograpy: technique and interpretation. Radiographics. 2001;21:799-824.
4. Fulgham PF, Resnick MR. Urologic Imaging.Urol Clin North Am. 2006;33:279-329.
5. Dogra VS. MacLennan GT. Genitourinary Radiology: Kidney, bladder and urethra. London:Springer; 2013. p.97-135.

6. Nicolau C, Caludan M, Derchi LE, Adam EJ, et al. Imaging patients with renal colic-consider ultrasound first. İnsights Imaging 2015;6:441-447.
7. Hindman NM. Cystic renal masses. Abdom Radiol. 2016;41:1020-1034.
8. Özden E, Turgut AT, Gogus C, Kosar U, Baltaci S. Effect of premicturitional bladder volume on the accuracy of postvoid residual urine volume measurement by transabdominal ultrasonography: rate of bladder fullness is of great importance for preventing false-positive residue diagnosis. J Ultrasound Med 2006;25:831-4.
9. Altman A, Resnick M. Ultrasonographically guided biopsy of the prostate gland. J Ultrasound Med 2001;20: 159-67.
10. Djavan B, Remzi M, Schulman CC, Marberger M, Zlotta AR. Repeat prostate biopsy: who, how and when? A review. European Urology 2002; 42: 93-103.
11. Soloway MS, Öbek C. Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy. J Urol 2000; 163: 172-3.
12. Özden E, Yaman Ö, Göğüş Ç, Özgencil E, Soygür T: The optimum doses and injection locations for periprostatic nerve blockade for transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a prospective, randomized, placebo controlled study. J Urol 2003;170:2319-2322.
13. Akay AF, Akay H, Aflay U, Şahin H, Bircan K. Prevention of pain and infective complications after transrectal prostate biopsy: a prospective study. Int Urol Nephrol 2006;38:45-48.
14. Akin EA, Khati NJ, Hill MJ. Ultrasound of the scrotum. Ultrasound Quarterly 2004;20:181-200.
15. Turgut AT, Bhatt S, Dogra VS. Acute painful scrotum. Ultrasound Clin 2008;3:93-107.
16. Ma W, Sarasohn D, Zhang J, Vargas HA, Bach A. Causes of avascular hypoechoic testicular lesions detected at scrotal ultrasound:can they be considered benign? AJR 2017;209:110-115
17. Alleman WG, Gorman B, King B, Larson DR, Cheville JC, Nehra A. Benign and malignant epididymal masses evaluated with scrotal sonography. J Ultrasound Med, 2008;27:1195-1202.
18. Prettner LP, Flöry D, Rotter CP, et al. Assessment and characterisation of common renal masses with CT and MRI. İnsights Imaging 2011;2:543-556.
19. Potenta ES, Agostino R, Sternberg KM, Tatsumi K, Perusse K. CT urography for evaluation of the ureter. Radiographics 2015;35:1-16.
20. Baltacı S, Reşorlu B, Yağcı C, Türkölmez K, Göğüş Ç, Bedük Y. Computerized tomography for detecting perivesical infiltration and lymph node metastasis in invasive bladder carcinoma. Urol Int 2008;81:399-402.
21. Zhang H, Qi Gan, Wu Y, Liu R, Liu X, Huang Z, et al. Diagnostic performance of diffusion weighted MRI in differentiating human renal lesions (benignity or malignancy), a meta- analysis. Abdom Radiol 2016;41:1997-2010.
22. Verma S, Rajesh A, Prasad SR, et al. Urinary bladder cancer: role of MR imaging. Radiographics 2012;32:371-387.
23. Purysko AS, Rosenkratz AB, Barentsz JO, Weinreb JC, Macura KJ. PI-RADS version 2: A pictorial update. Radiographics 2016;36:1-18.
24. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. Eur Urol. 2019;76:340-351.
25. Eurboonyanun K, Pisuchpen N, O'Shea A, Lahoud RM, Atre ID, Harisinghani M. The absolute tumor-capsule contact length in the diagnosis of extraprostatic extension of prostate cancer. Abdom Radiol 2021;46:4014-4024.
26. Klotz L, Loblaw A, Sugar L, et al. Active Surveillance Magnetic Resonance Imaging Study (ASIST): Results of a Randomized Multicenter Prospective Trial. Eur Urol 2019;75:300-309.
27. Israël B, Leest MV, Sedelaar M, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: What Urologists Need to Know. Part 2: Interpretation. Eur Urol 2020;77:469-480.
28. Huang GL, Kang CH, Lee WC, Chiang PH. Comparisons of cancer detection rate and complications between transrectal and transperineal prostate biopsy approaches - a single center preliminary study. BMC Urol 2019;19:101-109.
29. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). Eur Urol 2018;74:294-306.
30. Silverman SG, Pedrosa I, Ellis JH, et al. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. Radiology 2019;292:475-488.

Ürolojide Kullanılan Nükleer Tıp Yöntemleri

Cüneyt TÜRKMEN

8 Bölüm

GİRİŞ

Nükleer tıp, insan vücudundaki çeşitli biyokimyasal ve fizyolojik süreçlere iştirak edebilen ve radyofarmasötik adı verilen radyoaktif bileşikler aracılığıyla yapılan tanısal görüntüleme ve tedavi uygulamalarını kapsayan bir bilim dalıdır. Nükleer tıpda yapılan sintigrafik görüntülemede, vücut içine verilen radyofarmasötiklerden yayılan gama ışınları, dışarıdan özel dedeksiyon sistemleri (gama kamera-SPECT veya Pozitron emisyon tomografi-PET sistemleri) ile tespit edilerek görüntü oluşturulur. Bu tarz görüntülemeye aynı zamanda "emisyon görüntüleme" adı verilir. Genitoüriner sistemin görüntülenmesinde konvansiyonel sintigrafik yöntemler kolay uygulanabilen, noninvaziv ve düşük radyasyon dozu veren yöntemler olması nedeniyle uzun yıllardır kullanılmaktadır. Sintigrafik değerlendirmenin önemli rol oynadığı klinik uygulamalar arasında renal fonksiyonların ölçümü, obstrüksiyonun değerlendirilmesi, renal transplant değerlendirme, renovasküler hipertansiyon ve özellikle son dönemde pozitron emisyon tomografinin yaygınlaşması ile başta prostat kanseri olmak üzere ürolojik maliğnitelerin değerlendirilmesi sayılabilir.

Nükleer tıp alanında radyonüklid tedavi uygulamalarında gama ışınlarına oranla daha ağır ve iyonizasyon gücü yüksek, partiküler karakterdeki beta veya alfa ışınları saçarak bozunan radyoizotoplardan yararlanılmaktadır. Son yıllarda "teranostik" yani "görüntüle ve tedavi et" konsepti nükleer tıpda onkolojik tedavilerde hedefe yönelik bireyselleştirilmiş tedavilerin başarılı uygulamalarının yaygınlaşmasına neden olmuştur. Bu yaklaşımın özellikle prostat kanserlerinin tedavisinde etkin rol oynayabileceğine ilişkin klinik çalışmalar hızla artmaktadır.

1. BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN RADYOFARMASÖTİKLER

Renal fonksiyon ve anatominin değerlendirilmesinde kullanılan radyofarmasötikler glomerüller tarafından filtre edilen, glome-

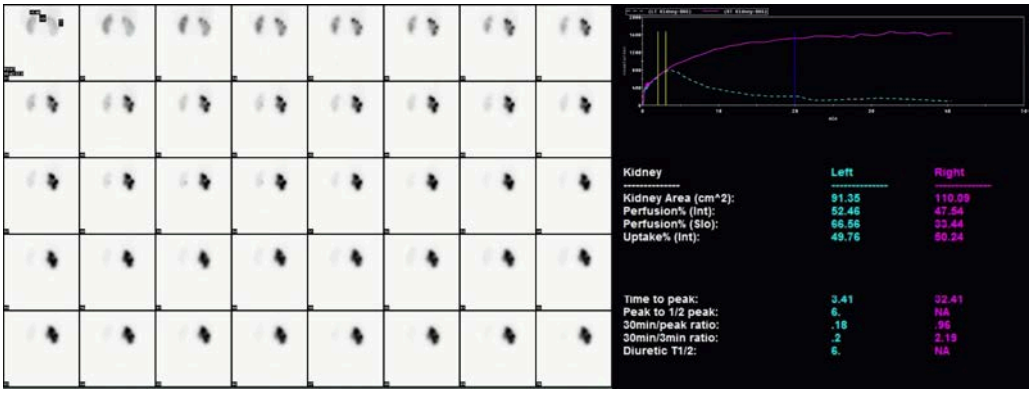
rüler filtrattan proksimal tübül reseptör aracılı endositozis yolu ile emilerek tübüllerde birikim gösterenler ve organik anyon tansport sistemi aracılığı ile renal tübüllerden sekrete edilen ajanlar olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadır. Teknesyum (Tc) -99m dietilentriaminpentaasetik asit (DTPA) renografi için kullanılan tek glomerüller ajandır. Tamamına yakını glomerüler filtrasyon ile böbreklerden süzülür. Bu nedenle dinamik böbrek sintigrafisi ile birlikte glomerüler filtrasyon hızının (GFR) ölçümü için de kullanılır. Ekstraksiyon oranının %20 gibi düşük bir oranda olması tübüler ajanlara göre böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha az tercih edilme nedenidir. Ayrıca Krom-51(Cr-51) Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) ve İyot- 125-Iothalamate görüntüleme için uygun özelliklere sahip olmamakla birlikte GFR ölçümünde kullanılabilen diğer glomerüler filtrasyon ajanlarıdır. Tübüler bir ajan olan Tc-99m merkaptoasetiltriglycine (MAG3)'in ekstraksiyon oranı ise %40-50 arasında olup günümüzde dinamik böbrek sintigrafisinde en çok tercih edilen redyofarmasötikdir. Özellikle böbrek fonksiyonları gelişmekte olan çocuklarda ve böbrek fonksiyon kaybı olan hastaların değerlendirilmesinde Tc-99m DTPA'dan üstündür.

Tc-99m Dimerkaptosüksinik asit (DMSA) renal kortikal sintigrafide kullanılan bir radyofarmasötik olup enjeksiyondan 2 saat sonra %40-65'i proksimal tübüler hücreler tarafından tutulur. Renal radyofarmasötiklerden iyot ile işaretli (123I ve 131I) Orthoiodohippurate (OIH) büyük oranda tübüler yoldan tutulum göstermekle birlikte radyoaktif iyotun görüntüleme açısından dezavantajları nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır. 131I-OIH ve 99mTc-MAG3 klirensi genel olarak efektif renal kan akımının göstergesidir. 99mTc-L,L- and D,D-Ethylenedicysteine (EC) bir dönem ülkemizde de kullanılan diğer bir tubüler ajan olmakla birlikte birçok ülkede ticari olarak erişilemediğinden günümüzde kullanılmamaktadır.

2.BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN SİNTİGRAFİK YÖNTEMLER

2.1. Dinamik böbrek sintigrafisi

Dinamik böbrek sintigrafisi renal fonksiyon ve ürodinamik değişimlerin birlikte değerlendirilebildiği oldukça yaygın kullanılan bir sintigrafik yöntemdir. Dinamik böbrek sintigrafisinin en önemli endikasyonu obstrüksiyon kuşkusu olan böbrekte fonksiyonel değerlendirmedir. Üriner akımdaki obstrüksiyon, pelvikaliksiyel sistemde ve üreterlerde dilatasyon ile tanımlanan obstrüktif üropati veya böbrek parankim hasarı ve fonksiyon kaybının eşlik ettiği obstrüktif nefropatiye neden olur. Bu hasta grubunda amaç böbrek fonksiyon kaybı ortaya çıkmadan obstrüksiyonu tanımlamaktır. Klinik olarak obstrüksiyondan kuşkulanılan yada obstrüktif üropati tanısı ile takip edilen hastalarda obstrükte olmayan yada tedavi edilmediği taktirde fonksiyon kaybına yol açması beklenen böbrek idrar akım direnci olarak tanımlanan kısmi obstrüksiyonun tanımlanması önem taşır. Dinamik böbrek sintigrafisinde radyofarmasötiğin hastaya

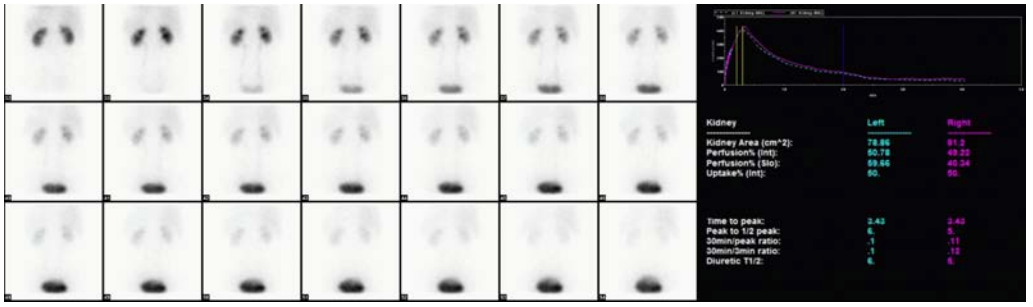


Resim 1. 48 yaşında erkek hastada Tc-99m MAG3 dinamik böbrek sintigrafisinde her iki böbrekte normal konsantrasyon ve eksresyon fonksiyonu izlenmekte.

enjeksiyonunu takiben ilk 20 dakikalık görüntülemede perfüzyon, konsantrasyon ve eksresyon fazları vizüel ve kantitatif olarak değerlendirilir **(Resim 1)**.

Obstrüksiyon kuşkusu olan hastalarda diüretik enjeksiyonu gibi ek girişimlerin yanısıra, yerçekim etkisinin ve mesane basıncının direnaj fonksiyonuna etkisinin ortadan kaldırıldığı miksiyon sonrası ve geç görüntüleme standart diüretikli dinamik böbrek görüntüleme protokollerinin bir parçasıdır. Diüretik enjeksiyonunun zamanlaması farklı protokollerde değişmekle birlikte en sık F+20 olarak tanımlanan 20. dakikada yapılan enjeksiyon sonrası dinamik görüntüleme protokolü uygulanır **(Resim 2)**.

Görsel değerlendirmenin yanısıra böbrek ilgi alanlarından çizilen alanların kantitatif analizinden elde edilen zaman-aktivite eğrilerinden hesaplanan parametreler de değerlendirme de kullanılır. Konsantrasyon ve eksresyon fazlarını değerlendirmek için



Resim 2. Antenatal hidronefroz ve sağ böbrekte obstrüksiyon nedeniyle takip edilen 4 yaşında kız hastada Tc-99m MAG3 dinamik böbrek sintigrafisinde sağ böbrek boyutlarında artış, pelvikaliksiyel sistemde dilatasyon bulguları ile dikkat çeken hidronefrotik değişikler izlenmekle birlikte konsantrasyon fazının normal sınırlarda olduğu ancak sağ böbrek eksresyonunun uzadığı aktivitenin toplayıcı sistemlerde birikim gösterdiği ve 20. Dakikada yapılan diüretik enjeksiyonu sonrasında da sağ böbrek aktivitesinin yarılanmadığı izlenmekte. Sol böbrekte ise normal konsantrasyon ve eksresyon bulguları izlenmekte.

en sık kullanılan parametreler aktivitenin böbrekten yarılanma zamanını ifade eden T1/2 ve rölatif fonksiyon değerleridir. T1/2 değeri ilgi alanı seçimi, radyofarmasötik seçimi, uygulanan protokol, hastanın hidrasyonu, mesane volümü, katater uygulaması gibi birçok değişkene bağımlı olup standardize edilmiş bir parameter değildir. T1/2 değerinin 10 dak. altında olması obstrüksiyonu ekarte ederken uzamış T1/2 değeri tek başına obstrüksiyonu tanımlamada yeterli değildir. Uzamış direnaj herzaman obstrüksiyona işaret etmez. Rölatif normal fonksiyon değerlerinin ise %45-55 arasında olması normal kabul edilir.

2.2. Glomerüler filtrasyon hızı ölçümü

Glomerüler filtrasyon hızının doğrudan ölçümü çok güç olduğundan, bir maddenin plazmadan temizlenme hızının (klirens) ölçülmesi yoluyla hesaplanabilir. Klirens ölçümü için kullanılacak olan ideal bir madde; dolaşımda serbestçe bulunmalı, glomerüler bazal membrandan serbestçe filtre olmalı, nefron boyunca sekrete edilmemeli, geri emilmemeli, sabit hızda endojen üretilmeli ve kolaylıkla ölçülebilir olmalıdır. Glomerüler filtrasyon hızı ölçümünün altın standardı inülin klirensi ölçümüdür. Ancak hem invaziv bir yöntemdir hem de karışık ve zor laboratuvar yöntemleri gerektirdigi için uygulanması zordur. Günlük uygulamada endojen kreatinin klirensi genellikle kabul gören bir yöntemdir ancak inülin klirensi ile ilişkisi zayıftır ve azalmış renal fonksiyonda tübülüslerden sekrete edildiği için yanlış sonuçlar verebilir. Ayrıca kolay bir ölçüm olmakla birlkte GFR'deki küçük değişimleri gösterebilecek kadar duyarlı değildir ve ancak renal fonksiyonlarda %50'ye varan azalma olduğunda normal değerlerin üzerine çıkabilir.

Nükleer tıp yöntemleri kullanılarak doğru GFR ölçümü Tc-99m DTPA, 1-125 iyotalamat, Cr-51 EDTA gibi radyoaktif maddelerle yapilabilir. GFR ölçümü için çesitli gama kamera yöntemleri de olmasina ragmen tekrarlanabilirliğinin olmaması ve yüksek standart sapma değerleri nedeniyle güvenilirlikleri düşüktür. En doğru GFR ölçüm yöntemi, glomerüler ajanın enjeksiyonundan sonra plazmadan kaybolma hızının hesaplanmasına dayanır. Bu yöntem altın standart olarak kabul edilmektedir. Günümüzde çok kan örneği hesaplamalari yerine basitleştirilmiş çift ve tek kan örneği ile GFR ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Tc-99m DTPA daha ucuz, hastaya daha düsük radyasyon dozu veren ve gama kamera ile görüntü alabilmeyi saglayan bir radyofarmasötik olduğundan GFR ölçümünde genellikle tercih edilir.

2.3 Renovasküler Hipertansiyonda Kaptopilli Böbrek Sintigrafisi

Renovasküler hastalık renal arterlerde veya dallarında stenoz ya da tıkanmadır. Renovasküler hastalık sonucu böbrek fonksiyonlarında önemli azalmaya neden olan iskemik nefropati ve renal hipoperfüzyona bağlı olarak gelişen renin-anjiotensin sistem aktivasyonu sonucu oluşan renovasküler hipertansiyon ortaya çıkar. Renovasküler hipertansiyon potansiyel olarak tedavi edilebilen bir klinik durumdur. Bu nedenle hipertansiyona neden olan renal arter stenozu bulunan hastaların saptanması ve revaskülarizasyon girişimlerinden yarar sağlayabilecek

olanların belirlenmesi önemlidir. Renovasküler hipertansiyon seçilmemiş hipertansiyonlu popülasyonun %1- 3'ünde mevcuttur ve hastaların %15-30'u tedaviye dirençli hipertansiyon ile başvurmaktadırlar.

Kaptoprilli böbrek sintigrafisinin amacı hipertansiyona neden olan renal arter stenozu bulunan hastaları tespit etmek ve olası bir müdahaleden yarar görme potansiyeli olanları belirlemektir. Kaptoprilli renal sintigrafi renal arter stenozu için değil renovasküler hipertansiyon arastırılması için kullanılan bir testtir. Kaptoprilli böbrek sintigrafisinde hastalara radyofarmasötik enjeksiyonundan yaklaşık 60 dak önce verilen ACE inhibitörü (en yaygın kullanılan kaptopril) jukstaglomerüler aparattan salgılanan renin aracılığı ile ortaya çıkan anjiyotensin I'den anjiyotensin II oluşumunu engellediğinden efferent arteriolde vazokonstrüksiyon gerçekleşemez. Bu durum glomerüler filtrat basıncında stenoza bağlı düşmeye neden olur. Radyofarmasötik olarak Tc-99m DTPA ve Tc-MAG3 kullanılabilir. Sintigrafik değerlendirmede kaptopril sonrası böbrek fonksiyonlarının normal sınırlarda olması renovasküler hipertansiyon tanısını ekarte eder.

Kaptoprilli böbrek sintigrafisi renovasküler hipertansiyon varlığı açısından orta ya da yüksek risk taşıyan hastalarda kullanılmalıdır. Renovasküler hipertansiyon açısından orta ve yüksek riskin göstergesi olan klinik bulgular: 1. Ani başlangıçlı ve şiddetli hipertansiyon, 2. Medikal tedaviye dirençli hipertansiyon, 3. Abdominal ya da lomber bölgede üfürüm, 4. Yaşlı bir hastada açıklanamayan azotemi, 5. ACEI tedavisi esnasında renal fonksiyonlarda bozulma, 6. Grade 3 veya 4 hipertansif retinopati, 7. Diğer vasküler yataklarda tıkayıcı hastalık, 8. 30 yaşın altında ya da 55 yaşın üstünde hipertansiyon gelişmesidir. Çalismadan 3-7 gün önce yarılanma ömürlerine göre ACEI'leri ve diüretikler kesilmelidir. Diğer antihipertansif ilaçlarin etkileri ise tam olarak bilinmemekle birlikte kalsiyum kanal blokörü kullananlarda bilateral simetrik yanlış pozitif sonuçlar bildirilmiştir.

Kaptoprilli böbrek sintigrafisinde tek günlük ya da iki günlük protokoller uygulanabilir. İki günlük protokolde ACEI renografisi birinci gün yapılır. Eger ACEI renografisi normal ise (Grade 0 renogram eğrisi) renovasküler hipertansiyon olasılığı düşüktür ve bazal çalışmaya gerek yoktur. ACEI ile yapılan dinamik böbrek sintigrafisi normal değil ise tanısal özgüllüğü artırmak için bazal çalışma yapılmalıdır. Renovasküler hipertansiyon açısından renogram eğrisinde ACEI sonrası degişiklik olması en özgün tanısal kriterdir. Normal renal fonksiyonları olan hastalarda tanıda Kaptoprilli böbrek sintigrafisinin duyarlılığı ve özgüllüğü %90 dolaylarindadir. (6) Azotemik hastalarda duyarlılık ve özgüllük daha düşüktür. ACEI renografisi sonucu renovasküler hipertansiyon açısından yüksek olasılıklı ise bu bulgu stenoza yönelik bir girişim sonrasında hipertansiyonun düzeleceğine işaret etmektedir. ACEI renografisi normal ise bu düsük olasılıklı (%10) renovasküler hipertansiyonu göstermektedir. ACEI sonrasında bilateral simetrik degişiklik olması renovasküler hipertansiyondan çok hipotansiyona, kalsiyum kanal blokörü kullanımına ve/veya olası dehidratasyon nedeniyle düşük idrar akim hızına bağlı olabilir. Renovasküler hipertansiyon için tipik sintigrafik bulgular

arasında renogram eğrisinde kötüleşme, rölatif tutulumda azalma, renal ve parenkima1 geçis zamaninda uzama, 20. veya 30. dak pik aktivite oraninda artma ve 'Tmax'ta uzama yer alır. Glomerüler bir ajan olan Tc-99m DTPA ile yapılan sintigrafide ACEI sonrasında rölatif böbrek tutulumunda >%10 azalma olması renovasküler hipertansiyon açısından yüksek olasılık bulgusudur. Tübüler bir ajan olan Tc-99m MAG3 ile yapılan değerlendirmede ACEI sonrasında tek taraflı parankimal retansiyon en önemli kriterdir ve bu bulgu varlığında normal fonksiyon ve boyutu olan böbrek için renovasküler hipertansiyon olasılığı yüksektir (>%90). Küçük, fonksiyonu azalmis (<%30 tutulum) ve ACEI renografisinde bir degişim göstermeyen böbrek için renovaskü1er hipertansiyon orta olasılıklıdır. Anormal bazal çalışma bulguları ve ACEI sonrasında renogram eğrisinde degişiklik olmaması renovasküler hipertansiyon için orta olasılıklıdır. Bu gruptaki hastalarda sıklıkla tek taraflı ya da bilateral iskemik nefropati söz konusudur.

Genel olarak kaptoprilli böbrek sintigrafisinin renovasküler hipertansiyon tanısındaki duyarlılığı %83-100, özgüllüğü %62-100 arasında değişmektedir. Güncel yaklaşımda kaptoprilli böbrek sintigrafisi renovasküler hipertansiyon tanısında primer görüntüleme yöntemi olarak değil MR, BT anjiyografi ve doppler USG de anormal bulguları olan vakalarda önerilen bir yöntemdir.

2.4. Renal Transplant Değerlendirme

Son yıllarda renal transplantasyon tekniklerindeki ve immünsüpresif tedavilerdeki gelişmelere rağmen transplantasyon sonrası değişken bir zaman sürecinde komplikasyon gelişme riski söz konusudur. Bu nedenle transplantasyon sonrası böbrek fonksiyonlarının yakın takibi major komplikasyonların mümkün olduğunca erken tanı ve tedavisi için önem taşır. Böbrek nakli canlıdan yapılacak ise, verici adaylarında böbrek fonksiyonlarının diğer yöntemlerle değerlendirilmesinin yanısıra dinamik böbrek sintigrafisi ile değerlendirilmesi de ek bilgiler sağlar. Noninvaziv ve tekrarlanabilir bir yöntem olması nedeniyle sintigrafik değerlendirme transplante böbreğin takibinde de kullanılmaktadır. Böbreğin aortadan 4-6 saniye sonra, iliak arterlerle eş zamanlı maksimum perfüzyon göstermesi normal olarak kabul edilir. Perfüzyon indeksi aort yada iliak arter ve böbrek üzerine çizilen ilgi alanlarının eğimlerinin karşılaştırılmasıyla elde edilir. Hiperakut rejeksiyon transplantasyon sonrası saatler içerisinde, akut rejeksiyon ise ilk 6 ayda vakaların yaklaşık %15'inde gelişir. Akut rejeksiyon tanısında 99mTc-MAG3 dinamik böbrek sintigrafisi ile perfüzyonun bozulmuş olması önemli bir bulgudur. Geç dönemde radyofarmasötiğin tutulumunda da düşüklük olmakla birlikte perfüzyona göre daha iyi olması ayırıcı tanıda önemlidir. Kronik rejeksiyon; immünolojik ve immünolojik olmayan çeşitli faktörlerle transplantasyondan 1 yıl sonra geç dönemde ortaya çıkan bir tablodur. Karışabileceği durumlar siklosporin toksisitesi, obstrüktif üropati ve renal arter stenozudur. 99mTc-MAG3 dinamik böbrek sintigrafisi; obstrüktif üropati ve renal arter stenozunu ayırmada yardımcı olmakla birlikte, kronik rejeksiyonda siklosporin toksisitesindeki tabloya çok benzer bulgular görülmektedir. Takip sintigrafilerinde gittikçe artan bir perfüzyon bozukluğu ile birlikte kortikal fonk-

siyonların normal olması kronik rejeksiyonu akla getirmelidir. Ancak tanıyı doğrulayacak tek yöntem biyopsidir.

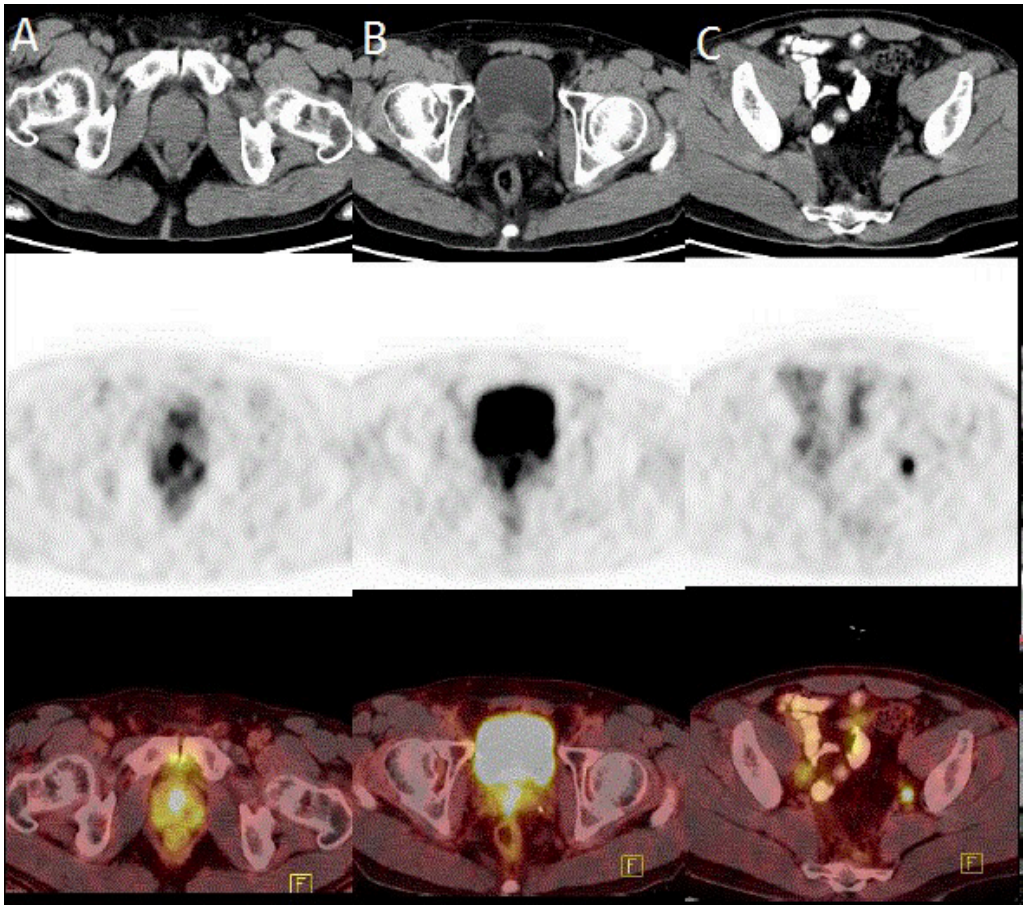
Akut tübüler nekroz kadavran böbrek transplantasyonunda erken dönemde sık görülen ve sıklıkla 1-3 haftada spontan iyileşen bir komplikasyondur. 99mTc-MAG3 ile çekilen sintigrafide korunmuş böbrek perfüzyonu ile birlikte kortikal tutulumunun düşük ve eksresyonunun uzun olması akut tübüler nekroz için tipik bulgulardır. Siklosporin toksisitesini tek bir sintigrafik çalışmayla ayırmak güçtür. Genellikle takip sintigrafilerindeki değişim tanıya ışık tutar. Plazma siklosporin düzeyinin yüksek olması siklosporin toksisitesini gösterse de ilaç düzeyinin normal olduğu durumlarda kişisel duyarlılığa bağlı olarak da toksisite gelişebilmektedir. Erken dönem bulgular kronik rejeksiyona, belirgin toksisite oluştuğunda ise akut tübüler nekroza benzer. Akut tübüler nekrozda olduğu gibi rejeksiyon ile ayırımı güç olmaktadır. Beklenen bulgu rejeksiyona göre perfüzyonun daha az etkilenmesi, radyofarmasötik tutulumunun azalmasının daha belirgin olmasıdır.

2.5. Renal Kortikal Sintigrafi

Böbrek parankiminin ve rölatif böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde altın standart yöntem olan renal kortikal sintigrafi en sık çocuklarda idrar yolu enfeksiyonuna bağlı gelişen kortikal hasarı saptamak amacı ile kullanılmaktadır. Endikasyonları arasında akut piyelonefrit tanısı, renal skar, rölatif fonksiyon değerlendirme, soliter veya ektopik renal doku (örn:pelvik böbrek) araştırılması, at nalı ve psödoatnali böbreklerin değerlendirilmesi yer alır. Ultrasonografi ve renal kortikal sintigrafi birlikte kullanıldığında renal abse, kist, çift toplayici sistem ve hidronefroz gibi klinik durumlarda daha kolay ayırıcı tanı yapılmasını sağlar. Radyofarmasötik olarak Tc-99m DMSA'nın i.v. olarak enjeksiyondan 2 saat sonra radyofarmasötiğin %40-65'i proksimal tübüler hücreler tarafından böbrek parankiminde tutulur. Hastalarda en erken 2-4 saat sonra görüntülerne yapılabilir. Azalmış renal fonksiyon ve klirens varlığında daha geç görüntü alınması uygundur. Medulla ve toplayıcı sistemlerde Tc-99m DMSA tutulumu izlenmez. Rölatif fonksiyon genelde %45-%50 arasında değişkenlik gösterebilir. Akut piyelonefritte enfeksiyona bağlı değişiklikler tekli veya çoklu kortikal hasarlar seklinde izlenebilir. Tc-99m DMSA sintigrafisinin enfeksiyona bağlı parankim defektlerinin tesbitindeki duyarlılığı %80-100 arasında olup altın standart olarak kabul edilir. Akut değişiklikler renal kontür düzeninde bozulma meydana gelmeden azalmış veya radyoaktivite lokalizasyonunun diffüz kaybı şeklinde izlenir. Akut piyelonefrite bağlı kortikal hasar enfeksiyonun şiddetine göre degişken bir süre içinde düzelebilir. Akut piyelonefrite bağlı değişikliklerin skar dokusundan ayrımı tek bir görüntüleme ile mümkün değildir. Tedavi sonrasi 6 ay sintigrafik izleme önerilir. Kronik bir kortikal hasarda etkilenmis kortekste azalmış hacim, kortikal incelme, düzleşme, ovoid veya kama şeklinde hasar olarak izlenir **(Resim 3)**.

2.6. Radyonüklid sistografi

Radyonüklid sistografi vezikoüreteral reflünün tanısında kullanılan sintigrafik görüntüleme tekniği olup iki farklı yöntemle



Resim 3. Tekrarlayan piyelonefrit atakları olan 8 yaşında kız hastada Tc-99m DMSA sintigrafisinde sol posterooblik (A), sağ posterooblik (B), anterior (C) ve posterior (D) pozisyonlarda alınan satatik görüntülerde sağ böbrek üst pol parankiminde skar dokusu ile uyumlu kortikal defektler izlenmekte.

yapılabilir. İndirekt radyonüklid sistografi dinamik böbrek sintigrafisinde olduğu gibi radyofarmasötiğin intravenöz enjeksiyonu sonrası renal fonksiyon, direnaj ve VUR değerlendirmesi ile yapılır, mesane kateterizasyonu gerektirmez. Ancak mesane dolum fazındaki reflülerin tesbiti yapılamadığından tercih edilen bir yöntem değildir. Mesane kateterizasyonu ile mesanenin radyofarmasötik ilave edilmiş sıvı ile doldurulması sonrası mesanenin doluş ve boşalması sırasında görüntülenmesi ile yapılan direkt radyonüklid sistografi VUR tanısında daha duyarlıdır (%95). Radyonüklid sistografi VUR tanısında oldukça duyarlı ve özgün bir yöntem olmakla birlikte VCUG de olduğu gibi anatomik detay vermez. En önemli avantajı düşük radyasyon dozu ve tekrarlanabilirliği olduğundan özellikle çocuklarda VUR tanısında tercih edilir. Endikasyonları üriner enfeksiyonlu çocuklarda VUR'un değerlendirilmesi ve tedavi sonrası VUR takibidir.

3. GENİTOÜRİNER KANSERLERDE KEMİK SİNTİGRAFİSİ

Kemik sintigrafisi onkolojik görüntülemede olduğu gibi üroonkolojide kemik metastazlarının saptanmasında uzun yıllardır kullanılan oldukça duyarlı bir fonksiyonel görüntüleme yöntemidir. Özellikle prostat kanserinde kemik metastazlarının belirlenmesinde ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olmakla birlikte rezolüsyon sınırlaması nedeniyle okult metastazların saptanması güçtür. Kemik sintigrafisindeki osteoblastik aktivite artışına bağlı tutulum metastazlar için özgün bir bulgu olmayıp travma, artritik değişiklikler gibi yanlış pozitiflik nedenlerinin ayırıcı tanısı için genellikle direkt grafi, bilgisayarlı tomografi yada manyetik rezonans görüntüleme gibi radyolojik görüntüleme yöntemleri ile korelasyona ihtiyaç duyulur. Son yıllarda kullanımı yaygınlaşan SPECT-BT hibrid görüntüleme cihazları ile yapılan kemik sintigrafisinin duyarlılık ve özgüllüğü konvansiyonel sintigrafiden daha yüksektir.

Güncel kılavuzlarda prostat kanserinde kemik sintigrafisinin kullanımına ilişkin önerilere bakıldığında Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzunda iyi ve orta derecede diferansiye prostat kanseri tanısı olan, semptomatik olmayan ve PSA değeri <20ng/ml olan hasta grubunda öerilmemektedir. Amerikan Üroloji Birliği (AUA) de lokalize hastalığı olan ve PSA değeri <20ng/ml olan hastalarda kemik sintigrafisini önermemektedir. NCCN kılavuzunda ise prostat kanseri tanısı olan hastalarda kemik metastazı kuşkusu yüksek olan hasta grubunda (T1 hastalık ve PSA≥ 20, T2 hastalık ve PSA≥ 10, Gleason skor ≥8 veya T3/T4 hastalık), herhangi bir evrede olupda kemik metastazına ait semptomları olan hastalarda, prostatektomi sonrası PSA düzeylerinde beklenen düzeyde düşme olmayan veya takiplerinde biyokimyasal nüks olan hastalarda kemik sintigrafisi yapılması önerilmektedir.

4. GENİTOÜRİNER KANSERLERDE POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ

Pozitron Emisyon Tomografisi nükleer tıp alanında kullanılan diğer moleküler görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi anatomik görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak hastalıklara biyolojik bir bakış açısı ortaya koymaktadır. Bu bakış açısı ile insan vücudunda glikoz metabolizması, yağ asidi metabolizması, aminoasit metabolizması, hücre proliferasyonu, hücre zarı metabolizması, dokuların oksijen ve reseptör içerikleri gibi bircok hücresel bilgi moleküler düzeyde görünür hale gelir. Pozitron Emisyon Tomografisi'nin temeli, görüntülenmesi hedeflenen dokuya moleküler taşıyıcılar (FDG, NaF, timidin, kolin, PSMA gibi) aracılığı ile yönlendirilen pozitron yayma özelliğindeki radyoaktif maddelerin (18F, 11C, 68Ga gibi) hedefe yerleştikten sonra anhilasyon reaksiyonu adı verilen çarpışma sonrası yaydığı gama ışınlarının PET görüntüleme sistemleri tarafından dedekte edilmesi esasına dayanır. Günümüzde PET sistemlerine entegre edilmiş BT ve MR görüntüleme sistemleri sayesinde PET-BT ve PET-MR hibrid görüntüleme sistemleri ile dokudaki moleküler, fonksiyonel bilgiler anatomik bilgiler ile eş zamanlı olarak elde edilebilmektedir.

Genitoüriner sistem kanserlerinden renal hücreli kanser, mesane ve testis tümörlerinde FDG PET-BT kullanımı ve katkısı sınırlıdır. Son yıllarda FDG-PET'in yanısıra Ga-68 PSMA gibi yeni ajanların kullanıma girmesi PET'in özellikle prostat kanserlerinde hasta yönetimine önemli katkılar sağlama potansiyelini gündeme getirmiştir. Ayrıca anjiyogenezis, hücre yüzey antijenleri, hipoksi ve hormon reseptörlerinin görüntülenmesine yönelik geliştirilen yeni PET radyofarmasötikleri yakın gelecekte üroonkolojide tanı ve tedavi yaklaşımlarının bireyselleştirilmesinde PET-BT ve PET MR görüntülemenin önemli katkılar sağlama potansiyeli taşıdığına işaret etmektedir.

4.1 Prostat kanserinde Pozitron Emisyon Tomografisi

Prostat kanseri biyolojik olarak indolen hastalık ile agresif klinik seyir arasında oldukça heterojen davranış gösteren bir kanser türüdür. Prostat kanseri tanısı prostat spesifik antijen (PSA) tarama ve histopatolojik doğrulama ile nisbeten standardize bir yaklaşımı içermekle birlikte hastalığın evrelemesi, risk sınıflaması, nüks ve metastazlarının lokalize edilmesi süregelen bir klinik problem oluşturmaktadır.

Prostat kanserinin PET ile görüntülenmesinde kullanılan radyoaktif moleküler belirteçlerden 18F-FDG bir glikoz bileşiği olup vucuda verildikten sonra endojen glikoz gibi hücre icerisine girer ve hekzokinaz enzimi ile fosforile edilir. Glikoz metabolizmasında daha ileri metabolik süreçlere dahil olamadığından hücre içinde birikir. Genel olarak prostat kanserleri düşük glikoz metabolizmasına sahip olmalarına karşın agresif malign prostat hücreleri daha fazla glikoz kullandıklarından 18-F FDG tutulumu daha belirgindir. Hücre zarı fosfolipid sentezi, yağ metabolizması ve transportu icin gerekli bir bileşik olan kolin ise C-11 veya F-18 ile bağlanarak vucuda verildikten sonra malign prostat hücreleri tarafından tutulur ve hücre icinde kolin kinaz enzimi ile fosforillenerek birikir. Ayrıca kemik sintigrafisinde kullanılan difosfonat bileşiklerine benzer şekilde kemik dokusunda hidroksiapatit kristallerine bağlanan NaF bileşiği osteoblastik kemik metastazlarının görüntülenmesinde, hücre proliferasyonunun göstergelerinden biri olan timidin de prostat kanserlerinin görüntülenmesinde kullanılan PET radyofarmasötikleri arasında yer alır. Son olarak prostat kanserlerinde yoğun olarak eksprese edilen bir transmembran protein olan PSMA'nın F-18 ve Ga-68 ile bağlanmış radyofarmasötik formları prostat kanserinin görüntülenmesinde yeni bir dönem başlatmıştır.

4.1.1. Prostat kanseri tanısı ve evrelemede PET

Güncel tanı rehberlerinin önerileri doğrultusunda prostat kanseri tanısında ultrasonografi eşliğinde yapılan biyopsi en yaygın kullanılan yöntemdir. Bilgisayarlı tomografi ve PET-BT'nin prostat kanseri tanısında önemli bir katkısı yoktur. Prostat kanserleri genel olarak düşük glikoz metabolizmasına sahip olduğundan 18F-FDG'nin duyarlılığı düşüktür. Kolin bileşikleri de tanı için yeterli duyarlılığa sahip olmadığından önerilmemektedir. Son yıllarda multi-parametrik MR (mpMR) görüntüleme prostat kanseri tanı ve evrelemesinde tercih edilen ve giderek kullanımı yaygınlaşan görüntüleme yön-

temi haline gelmiştir. PSA yüksekliği olan ve negatif biyopsi sonuçları olan olgularda biyopsi rehberliğinde, prostat kanserinin lokalize edilmesi ve ekstraprostatik yayılımının belirlenerek cerrahi kararının verilmesinde önemli katkılar sağlamaktadır. Prostat kanserinin moleküler görüntülemesinde yeni bir seçenek olan Ga-68 PSMA bileşikleri de benzer şekilde prostat kanseri kuşkusu olan olgularda biyopsi rehberliğinde ve tanının doğrulanmasında önemli bir potansiyel oluşturmaktadır. Ga-68 PSMA bileşiklerinin benign prostat hiperplazisinde de tutulum göstermesi yanlış pozitiflik nedeni olsa da seçilmiş vakalarda tanıya katkı sağlayabilir. Özellikle mpMR ile kombine edilebildiği PET-MR görüntüleme tekniğinin yaygınlaşması Ga-68 PET-MR ile prostat kanserinin görüntülenmesinde yeni bir dönemin başlayacağına işaret etmektedir.

Düşük risk grubundaki hastalarda metastaz oranı çok düşük olduğundan güncel tedavi rehberleri sadece orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda görüntülemeyi önermektedir. Bu rehberlerde BT ve MR lenf nodu ve organ metastazlarının saptanmasında, kemik sintigrafisi de kemik metastarının ekarte edilmesinde önerilen yöntemlerdir. 18F ile işaretli NaF PET konvansiyonel kemik sintigrafisi ile karşılaştırıldığında PET sistemlerinin rezolüsyonundan ve eş zamanlı BT görüntülemeden kaynaklanan yüksek duyarlılığına ve özgüllüğüne rağmen günümüzde SPECT-BT tekniği ile yapılan kemik sintigrafisine belirgin bir üstünlüğü yoktur.

Prostat kanserinin prognozu tümör boyutu ve lenf nodu metastazının varlığı ve sayısı ile yakından ilişkilidir. Prostat kanseri tanısı almış hastalarda tümörün evre ve grade'ine bağlı olarak %25'e varan oranlarda lenf nodu metastazı bildirilmektedir. Metastatik olmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %85 civarında iken pN1 lenf nodu metastazı saptanan grupta bu oran %50'ye düşmektedir. Bu nedenle orta ve yüksek riskli hasta grubunda lenfatik yayılımın belirlenmesi tedavi yaklaşımının belirlenmesinde kritik bir öneme sahiptir. Pelvik lenfadenektomi prostat kanserinde lenfatik invazyonun değerlendirilmesinde altın standart yöntem olarak kabul edilmekle birlikte komplikasyon riski %5'lere varan invaziv bir işlem olması ve değerlendirmenin eksternal iliak ve obturauvar lenf nodları ile sınırlı kalması nedeniyle nadir olmayan skip metastazların saptanamaması dezavantajlarını oluşturmaktadır. BT ve MR gibi patolojik kriter olarak boyutun dikkate alındığı anatomik görüntüleme yöntemlerinin lenf nodu evrelenmesinde duyarlılığı da sınırlıdır. Klinik risk sınıflamasında serum PSA düzeyinin ≥ 20 ng/ml, ve Gleason skoru ≥ 7 olan hastalar ekstraprostatik yayılım ve lenf nodu metastazı için yüksek riskli kabul edilmekle birlikte PSA'nın özgüllüğü düşük bir test olması, biyopsi ile yapılan grade'lemenin örnekleme problemleri nedeniyle prostatektomi sonrası patolojik değerlendirme ile uyumsuzluk gösterebilmesi de bu hastalarda risk stratifikasyonunun doğru bir şekilde yapılmasına engel teşkil etmektedir. Organ sınırlı olduğu düşünülen prostat kanseri tanısı ile prostatektomi uygulanan olguların 1/3'inden fazlasında nüks gelişmesi de bu durumun önemli bir klinik sorun olduğunu ortaya koymaktadır. Görüntüleme yöntemlerinin lenf nodu evrelemesindeki düşük duyarlılığının temel nedeni metastatik lenf nodları-

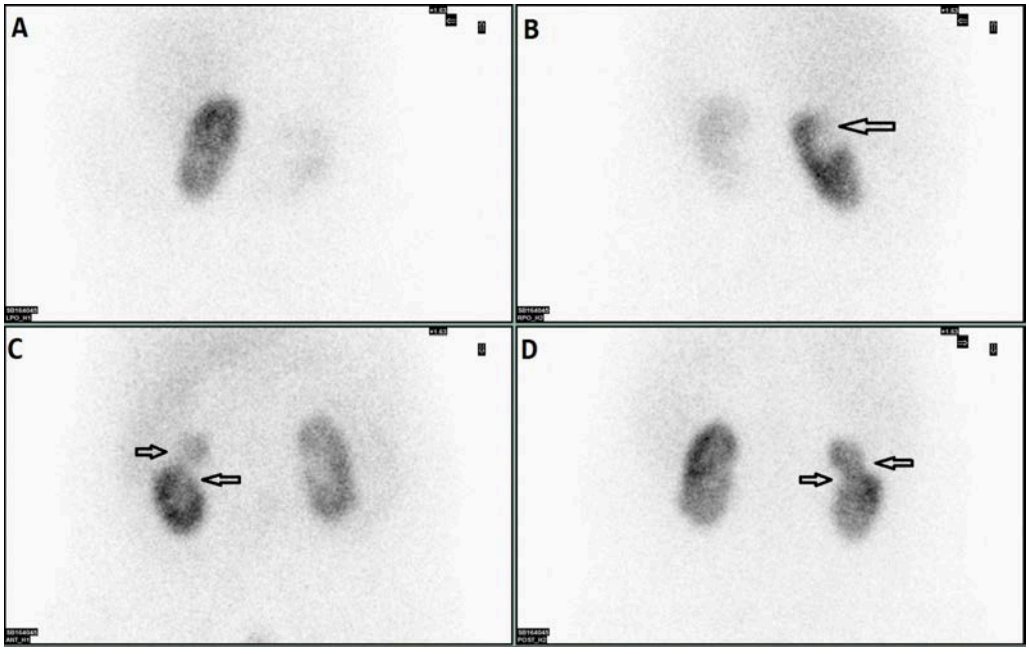
nın boyutlarının %45'e varan oranlarda <4 mm olmasından kaynaklanmaktadır.

Prostat kanserinin cerrahi tedavi öncesi evrelenmesinde PET'in rolünü araştıran çalışmalarda 18F veya 11C ile işaretli kolin en yoğun araştırılan PET ajanı olmasına rağmen genel olarak araştırmalar sınırlı sayıda ve non-homojen hasta gruplarının sonuçlarını yansıtmaktadır. Kolin PET'in prostat kanserinde lenf nodu evrelemedeki tanısal değerini araştıran 2000-2012 yılları arasında yapılmış 10 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde özgüllüğünün %95 olduğu ancak düşük duyarlılığı (%49) nedeniyle lenf nodu evrelemedeki rolünün sınırlı olduğu saptanmıştır. Son yıllarda ülkemizde de kullanıma giren Ga-68 PSMA PET ile yapılan çalışmalar ise bu prostat kanserine spesifik görüntüleme yönteminin lenf nodu metastazının belirlenmesindeki duyarlılığının çok daha yüksek olduğuna işaret etmektedir. Herlemann ve ark cerrahi öncesi yapılan Ga-68 PSMA PET-BT'nin lenf nodu metastazlarını belirlemedeki rolünü araştırdıkları 20'si primer, 14'ü ise sekonder lenfatik disseksiyon yapılan hasta grubunda histopatoloji ile yapılan değerlendirmede Ga-68 PSMA PET-BT'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negative öngörü değerlerini sırasıyla %84, %82, %84 ve %82 olarak bulmuşlardır. Maurer ve ark. larının orta ve yüksek risk grubundaki 130 hastada Ga-68 PSMA PET-BT veya PET-MR sonuçlarını cerrahi sonrası histopatoloji ile karşılaştırdıkları çalışmada ise Ga-68 PSMA PET'in duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla hasta bazında %65.9, %98.9 ve %88.5 lenf nodu bazında ise %68.3, %99.1 ve %92.5 bulunmuştur. Primer tümörü PSMA tutulumu göstermeyen hastalar hariç tutulduğunda ise hasta ve lenf nodu bazında duyarlılık artış gösterirken (sırasıyla %75 ve %76) özgüllük aynı kalmaktadır (sırasıyla %99 ve %99). Yapılan ROC analizinde Ga-68 PSMA PET'in lenf nodu metastazlarını saptamadaki duyarlılığı hem hasta hem de lenf nodu bazında morfolojik görüntüleme yöntemlerinden oldukça anlamlı olarak üstün bulunmuştur (p:0.002 ve p<0.001). Araştırmacıların da vurguladığı gibi yakın zamandaki bu ve benzeri çalışmalar Ga-68 PSMA PET'in orta ve yüksek risk grubunda cerrahi planlanan prostat kanserli hastalarda yeni görüntüleme modeli olma potansiyelinde olduğunu ortaya koymaktadır. BT ve MR gibi boyuta dayalı değerlendirmenin yapıldığı görüntüleme yöntemlerinde 8-10 mm lenf nodlarında patolojik sınır kabul edilirken, metastatik lenf nodlarının %80'inin boyutunun 8mm'nin altında olması anatomik değerlendirmeyi başarısız kılmaktadır. MR görüntülemeye difüzyon kısıtlaması gibi fonksiyonel bilgiler eklenmesi normal-patolojik lenf nodu ayrımına katkı sağlasa da düşük özgüllüğü nedeniyle yeterli tanısal başarıyı sağlayamamaktadır. Yirmi dört çalışmayı kapsayan bir meta-analizde BT ve MR'ın prostat kanserinde metastatik lenf nodu saptamadaki duyarlılığı sırasıyla % 42 ve %39 özgüllüğü ise her iki yöntem için % 82 olarak bulunmuş olup, her iki yöntemin duyarlılığının tedavi yaklaşımının belirlenmesin de yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır. Prostat kanserlerinin %90'ından fazlasında PSMA ekspresyonu ve orta-yüksek düzeyde Ga-68 PSMA tutulumunun izlenmesi, normal lenf nodlarının ise Ga-68 PSMA tutulumu göstermemesi yüksek lezyon kontrastına yol açmakta ve

milimetrik boyuttaki lenf nodlarının bile saptanması mümkün olmaktadır. Hiç kuşkusuz mikroskobik metastazların tesbit edilmesi mevcut görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi PET teknolojisinin rezolüsyonu ile olanaksızdır.

4.1.2. Prostat kanserinde nüks tesbiti ve yeniden evrelemede PET

Radikal tedavi sonrası PSA yüksekliği saptanan hastalarda biyokimyasal nüksün lokalize edilmesi ve yaygınlığının belirlenmesi özellikle düşük PSA değeri olan hastalarda tedavi yaklaşımı açısından son derece önemlidir. Örneğin radikal prostatektomi sonrası nüks olgularında kurtarma radyoterapisinin en etkin olduğu hasta grubu PSA değeri < 0.5 ng/ml olan hastalardır. Konvansiyonel kemik sintigrafisi ve BT'nin düşük PSA seviyelerinde biyokimyasal nüks saptanan olgularda hastalığın lokalize edilmesindeki rolü ise oldukça sınırlıdır. Bu nedenle görüntüleme yöntemleri semptomatik veya serum PSA değeri >10ng/ml'nin üzerinde olan hastalarda önerilmektedir. Kolin PET görüntüleme bu hasta grubunda nüks tesbiti ve yaygınlığının belirlenmesinde rutin önerilmemekle birlikte katkı sağlayan bir yöntemdir. Ancak özellikle PSA değeri < 2ng/ml'nin altında olan hastalarda duyarlılığı düşüktür. Ülkemizde de belirli merkezlerde majistral radyofarmasötik olarak üretimine izin verilen Ga-68 PSMA bileşikleri bu alanda önemli bir klinik ihtiyacı karşılama potansiyeli taşımaktadır **(Resim 4)**.



Resim 4. 67 yaşında erkek prostat adenokanser, Gleason skor 4+4, PSA 14 ng/ml. Ga-68 PSMA PET-BT görüntülerinde prostat glandındaki primer tümör (A), seminal vezikülde metastatik invazyon (B) ve sol obturatuar 5 mm çapında yoğun PSMA eksprese eden metastatik lenf nodu izlenmektedir.

Ga-68 PSMA bileşiklerinin prostat kanserinde erken nüks tanısındaki rolüne ilişkin 2015 yılında geniş hasta serilerinde yayınlanan iki çalışma bugüne kadar görüntüleme yöntemleri ile elde edilen en iyi sonuçları ortaya koymaktadır. Afshar-Oromieh ve ark. median PSA değeri 4.6 ng/ml olan 319 nüks prostat kanserli (226 hastada radikal prostatektomi mevcut) hastayı kapsayan çalışmalarında, hastaların yaklaşık %83'ünde Ga-68 PSMA PET ile nüks lezyonu lokalize etmişlerdir. Hastalarda Ga-68 PSMA PET ile lezyon saptanma oranı PSA değeri <0.5 ng/ml olan grupta %50, serum PSA değeri 0.5–1 ng/ml arasında olan grupta ise %58 bulunmuştur. Hastanın PSA değeri ve androjen yoksunluğu tedavisi ile nüks saptanma oranı pozitif korelasyon gösterirken tümörün Gleason skoru ve PSA doubling time ile nüks saptanma oranı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Biyokimyasal nüks saptanan olgularda Ga-68 PSMA PET'in negatif ve pozitif öngörü değerleri sırasıyla %91 ve % 100 bulunmuştur. Eiber M ve ark. radikal prostatetomi sonrası biyokimyasal nüks saptanan ve median PSA değeri 1.99 ng/ml olan 248 hastayı kapsayan çalışmalarında da Ga-68 PSMA PET ile nüks lezyon saptanma oranı %89.5 bulunmuştur. Serum PSA değerleri 0.2–<0.5 ng/ml, 0.5– <1 ng/ml, 1–<2 ng/ml ve ≥2 ng/ml, olan hasta gruplarında lezyon saptanma oranları sırasıyla %57.9 %72.7 %93.0 ve %96 bulunmuştur. Her iki çalışmada da bulunan lezyon saptanma oranları (%83-%89.5) kolin PET ile yapılan çalışmaların sonuçları ile karşılaştırıldığında belirgin olarak daha yüksektir. Kolin PET çalışmalarında PSA değeri <1.5 ng/ml olan hasta grubunda bildirilen lezyon saptanma oranları %19-36 değerleri arasındadır. Ga-68 PSMA ve kolin PET bulgularını direkt karşılaştıran çalışmaların sonuçları da Ga-68 PSMA ile lezyon saptanma oranlarının daha yüksek olduğu bulgusunu desteklemektedir. Ancak sınırlı sayıdaki bu çalışmaların ortak bir sınırlaması hastaların tümünde histopatolojik doğrulamanın olmamasıdır.

4.1.3. Prostat kanserinde "teranostik" yaklaşımda PET

Son yıllarda prostat kanserinin tanı ve tedavisinde kaydedilen tüm gelişmelere rağmen prostat kanseri erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında en üst sıralardaki yerini korumaktadır. Prostat kanserinde medikal veya cerrahi kastrasyon ile uygulanan hormonal tedavinin kanıtlanmış etkinliğine rağmen hastaların önemli bir çoğunluğu metastatik safhaya progrese olmakta ve hormonal tedavilere direnç göstermektedir. Bu safha kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri (KDMPK) olarak tanımlanmaktadır. Prostat spesifik membran antijenini hedef alan tanı ve tedavi amaçlı radyonüklid bileşiklerin kullanıma girmesi bu hastaların tedavisinde önemli bir dönüm noktası olarak karşımıza çıkmaktadır. Ga-68 PSMA PET bu hasta grubunda metastatik yayılımın saptanması ve tedavi endikasyonunun belirlenmesinde rol oynamaktadır. Sınırlı sayıda da olsa mevcut klinik çalışmalar Lutesyum 177 ile işaretli-PSMA (Lu-177 PSMA) bileşiklerinin, KDMPK tedavisinde "teranostik" konseptine uygun hedefe yönelik kişiselleştirilmiş tedavide önemli bir potansiyel oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Ahmadzadehfar H ve ark. larının Almanya'da iki merkezde 177 Lu- PSMA ile tedavi edilen KDMPK tanısı olan 10 hastayı kapsayan ça-

lışmalarında tedaviden 8 hafta sonra hastaların %70'inde PSA değerlerinde düşme (5 hastada >%50) gözlenirken 3 hastanın PSA değerlerinde artış saptanmıştır. Hastalara 177 Lu-PSMA enjeksiyonundan sonra akut dönemde belirgin bir yan etki gözlenmezken, belirgin hematolojik toksisite (grade 3-4) tedaviden 7 hafta sonra sadece bir hastada gözlenmiştir. Grade 3-4 nefrotoksisite ise hastaların hiçbirisinde saptanmamıştır. Baum ve ark. KDMPK hasta grubunda ^{177}Lu-PSMA tedavisinin etkinliğini ve güvenliğini araştırdıkları 56 hastayı kapsayan çalışmalarında tedavi sonrası medyan genel sağkalıma ulaşılamayan 28 aylık takipte, ortalama progresyonsuz sağ kalım süresini 13.7 ay bulmuşlardır. En az 6 ay süre ile takip edilen 25 hastada 2 kür ve üzerinde ^{68}Ga-PSMA PET/BT ile yapılan moleküler yanıt değerlendirmede, 14 hastada tedaviye parsiyel yanıt, 2 hastada stabil hastalık saptanırken 9 hastada progresyon saptanmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre tüm hastaların tedaviyi iyi tolere ettiği ve akut yan etki gözlenmediği bildirilmiştir. Semptomatik iyileşme açısından 2/6 hastada (%33) ağrı şiddetinde belirgin azalma gözlenmiş, hastaların %80' inde PSA değerlerinde düşme saptanmıştır.

Kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri tedavisinde Lu-177 PSMA tedavisin etkinliğini araştıran toplam 390 hastayı kapsayan 10 çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir meta-analizde tedavi sonrası PSA değerlerinde %50 ve üzerinde düşüş saptanan hasta oranı %37, genel olarak biyokimyasal yanıt alınan hasta oranı ise %68 olarak bulunmuştur. Henüz klinik deneyimin sınırlı olduğu 177Lu-PSMA tedavisinin KDMPK tedavisindeki rolünün belirlenmesi için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç duyumaktadır.

5. PROSTAT KANSERİNE BAĞLI KEMİK METASTAZLARINDA RADYONÜKLİD TEDAVİ

Onkolojide kemik metastazlarının tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi, bifosfonat bileşikleri gibi yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemlerinin yanısıra radyonüklid tedavi refrakter ağrıya neden olan kemik metastazlarının tedavisinde alternatif bir yöntemdir. Tedavide kullanılan radyofarmasötiklerin kemik dokusundaki tutulumu osteoblastik aktivite ile ilişkili olduğundan prostat kanseri gibi osteoblastik kemik metastazlarının sık görüldüğü kanser tiplerinde tedavide kullanılmaktadır. Tedavi endikasyonu belirlenirken osteoblastik karakterde kemik metastazlarının varlığı ve dağılımı kemik sintigrafisi ile belirlenir. Ayrıca hastanın ağrı semptomunun belirginliği, alternatif tedavilere yanıtı, analjezik ihtiyacı, kemik iliği rezervi ve renal fonksiyonları tedavi endikasyonunun belirlenmesinde göz önüne alınan kriterlerdir. Spinal kord basısı veya patolojik fraktür riski olan hastalarda komplikasyon gelişme riski hasta bazında değerlendirilerek endikasyonun belirlenmesi gerekir.

Bir alfa (α) emitter ajan olan Radium (Ra) -223 Chloride (Xofigo-Bayer) kastrasyona dirençli prostat kanserinde kemik metastazlarının tedavisinde kullanılan yeni bir radyofarmasötiktir. Radium kalsiyuma benzer şekilde hidroksiapatit kristalleri ile kompleks oluşturur. Beta yayıcı ajanlar (Sr-89, Sm-153) ile karşılaştırıldığında çok daha

kısa etki mesafesinde daha yüksek enerji transferi yapabildiğinden hedef dokuda (kemik metastazı) yüksek tedavi etkinliği oluştururken, kemik iliğine etkisi çok sınırı olmaktadır. Prospektif kontrollü faz 3 çalışma (ALSYMPCA) sonuçlarına göre kastrasyona dirençli prostat kanserinde kemik metastazlarının tedavisinde Ra-223 plasebo ile karşılaştırıldığında yaşam kalitesinin yanısıra sağkalımı da artırmaktadır (4.9 ay'a karşılık 11.3 ay, p<0.001). Bu çalışma sonuçlarına göre kastrasyona dirençli prostat kanserinde kemik metastazlarının tedavisinde Ra-223 Chloride Mayıs 2013'de ABD'de FDA onayı almıştır.

Ayrıca ağrılı kemik metastazlarında palyasyon amacı ile kullanılan radyofarmasötikler arasında bifosfonat bileşikleri (Re-186 HEDP ve Sm-153-EDTMP gibi) ve kalsiyum analoğu olan Stronsiyum (Sr-89) sayılabilir. Tedavide kullanılacak radyofarmasötik metastatik hastalığın yaygınlığı, lezyonların lokalizasyonu ve boyutu, hastanın kemik iliği rezervine göre radyofarmasötiğin yarı ömrü ve enerji düzeyi dikkate alınarak belirlenir. Kullanılan radyofarmasötiğe göre değişkenlik göstermekle birlikte genel olarak tedavi etkinliği ilk bir hafta içerisinde başlamakta ve 2-6 ay sürmektedir. Hasta tarafından kolay tolere edilen ve ayaktan uygulanan bir tedavi yöntemi olması avantajdır. Erken dönemde ağrı semptomunda hafif dereceli şiddetlenme, tedaviden sonraki 4-6 hafta içerisinde geçici myelosupresyon yan etkileri arasında sayılabilir.

Ağrı semptomunun giderilmesinde tedavi etkinliği prostat kanserleri gibi osteoblastik metastazların baskın olduğu kanser hastalarında %85-90 düzeylerinde olup, litik lezyon görülme sıklığının fazla olduğu (akciğer, malign melanom, nazofarinks kanserleri gibi) kanser tiplerinde %50'nin altında kalmaktadır. Tedavinin kemoterapi veya lokal radyoterapi ile kombine edilmesi tedavi etkinliğini artırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Taylor AT. Radionuclides in nephrourology, part 1: Radiopharmaceuticals, quality control, and quantitative indices. J Nucl Med. 2014;55(4):608-15
2. Erbaş B, Sayman H, Alan N, Dirlik A, Ergün E, Güngör F, Kabasakal L, Kıratlı P, Özcan Z , Özmen Ö, Türkmen C, "Diüretikli Dinamik Böbrek Sintigrafisi Kılavuzu" Turk J Nucl Med, 2001;10:57-62.
3. Ergün E, Erbaş B, Alan N, Dirlik A, Güngör F, Kabasakal L, Kıratlı P, Özcan Z, Özmen Ö, Sayman H, Türkmen C, "Kaptoprilli Böbrek Sintigrafisi" Turk J Nucl Med, 2001;10:71-77.
4. Prigent A, Taylor A. The role of ACE inhibitor renography in the diagnosis of renovascular hypertension. In: Robert E Henkin, Davide Bova, Stephen M Karesh, et-al, editors. Nuclear medicine. Philadelphia: Elsevier Limited; 2006.p. 1051–75.
5. Boubaker A, Prior JO, Meuwly JY, et al. Radionuclide investigations of the urinary tract in the era of multimodality imaging. J Nucl Med 2006;47:1819–36.
6. Dirlik A, Erbaş B, Alan N, Ergün E, Güngör F, Kabasakal L, Kıratlı P, Özcan Z, Özmen Ö, Sayman H, Türkmen C, "Transplant Böbrek Sintigrafisi Kılavuzu", Turk J Nucl Med, 2001;10:93-96.
7. Piepsz A, Ham HR. Pediatric application of renal nuclear medicine. Semin Nucl Med 2006; 36:16–35.
8. Kıratlı P, Gökçora N, Alan N, Dirlik A, Erbaş B, Ergün E, Güngör F, Kabasakal L, Özcan Z, Özmen Ö, Sayman H, Türkmen C, "Çocuklarda Kortikal Sintigrafi Kılavuzu", Turk J Nucl Med, 2001;10:167-170.
9. Kıratlı P, Gökçora N, Alan N, Dirlik A, Erbaş B ,Ergün E, Güngör F, Kabasakal L, Özcan Z, Özmen Ö, Sayman H, Türkmen C, "Çocuklarda Radyonüklid Sistografi Kılavuzu" Turk J Nucl Med, 2001;10:161-165.
10. National Comprehensive Cancer Network. Prostate cancer. [online], http://www.nccn.org/patients/ guidelines/prostate/files/assets/common/downloads/files/prostate.pdf (2016).
11. European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer. http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/ (2015).
12. Schmid DT, John H, Zweifel R, et al. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. Radiology 2005;235:623–8.

13. ScheenenTW, Rosenkrantz AB, Haider MA, Fütterer JJ. Multiparametricmagnetic resonance imaging in prostate cancer management: current status and future perspectives. Invest Radiol. 2015;50(9):594–600.

14. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Schlemmer HP et al. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a 68Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41(5):887-97

15. Swanson GP, Thompson IM, Basler J. Current status of lymph nodepositive prostate cancer: incidence and predictors of outcome. Cancer 2006;107:439–50.

16. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. Human Pathol 2000;31:578–83.

17. Danella JF, deKernion JB, Smith RB, Steckel J. The contemporary incidence of lymph node metastases in prostate cancer: implication of laparoscopic lymph node dissection. J Urol 1993;149:1488–91.

18. Campbell SC, Klein EA, Levin HS, Piedemonte MR. Open pelvic lymph node dissection for prostate cancer: a reassessment. Urology 1995;46:352–5.

19. Han M, Partin A, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. J Urol 2003;169:517–23.

20. Davis GL. Sensitivity of frozen section examination of pelvic lymph nodes for metastatic prostate carcinoma. Cancer 1995;76:661–8.

21. Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A et al. 68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. Eur Urol. 2016;19. pii: S0302-2838(16)00009-9. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.051. [Epub ahead of print]

22. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I et al. Diagnostic Efficacy of 68Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. J Urol. 2015 Dec 9. pii: S0022-5347(15)05397-5. doi: 10.1016/j.juro.2015.12.025. [Epub ahead of print]

23. Heesakkers RA, Hovels AM, Jager GJ et al: MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. Lancet Oncol 2008; 9: 850.

24. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM et al: The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clin Radiol 2008; 63:387.

25. Eiber, M. et al. Preliminary results for characterization of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer by diffusion-weighted MR-imaging. Invest. Radiol.2010;45, 15–23.

26. Pfister, D. et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. Eur. Urol.2014; 65, 1034–1043.

27. King, C. R. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012;84:104–111.

28. Rouviere, O., Vitry, T. & Lyonnet, D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? Eur. Radiol 2010;20:1254–1266.

29. Krause, B. J. Souvatzoglou M, Tuncel M et al. The detection rate of [11C]choline- PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2008; 35:18–23.

30. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL,. et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the 68Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2015;42:197–209.

31. Eiber, M, Maurer T, Souvatzoglou M et al. Evaluation of hybrid 68Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. J. Nucl. Med. 2015;56:668–674.

32. Schumacher, M. C., Radecka, E., Hellstrom, M., Jacobsson, H. & Sundin, A. [11C]acetate positron emission tomography-computed tomography imaging of prostate cancer lymph-node metastases correlated with histopathological findings after extended lymphadenectomy. Scand. J. Urol.2015; 49:35–42.

33. Castellucci, P, Fuccio C, Rubello D, et al. Is there a role for 11C-choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase <1.5 ng/ml? Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2011; 38:55–63.

34. Graute, V, Jansen N, Ubleis C, et al. Relationship between PSA kinetics and [18F]fluorocholine PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2012;39:271–282.

35. Afshar-Oromieh, A, Zechmann CM, Malcher A et al. Comparison of PET imaging with a 68Ga-labelled PSMA ligand and 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2014;41:11–20.

36. Pfister D, Porres D, Heidenreich A et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with 68Ga-PSMA-HBED-CC than with 18F-Fluoroethylcholine PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Mar 19. DOI 10.1007/s00259-016-3366-9 [Epub ahead of print]

37. Morigi JJ, Stricker PD van Leeuwen PJ et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients

Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. J Nucl Med. 2015;56(8):1185-90

38. Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Kurpig S, Bogemann M, Claesener M, Eppard E, et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with (177) Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. EJNMMI Res. 2015;5: 114. doi:10.1186/s13550-015-0114-2.

39. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C et al. Lutetium-177 PSMA Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. J Nucl Med. 2016 Jan 21. pii: jnumed.115.168443. [Epub ahead of print]

40. Calopedos RJS, Chalasani V, Asher R, Emmett L, Woo HH. Lutetium-177-labelled anti-prostate-specific membrane antigen antibody and ligands for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017 Apr 25. doi: 10.1038/pcan.2017.23. [Epub ahead of print]

41. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD,, et al Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3): 213–223.

42. Bodei L, Lam M, Chiesa C, Flux G, Brans B, Chiti A et al. EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35:1934–40.

43. Paes FM, Serafini AN. Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain. Semin Nucl Med. 2010;40:89–104.

44. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. Lancet Oncol. 2005;6:392–400.

Girişimsel Üro-Radyoloji

Ömer Levent TUNCAY, Muhammet ARSLAN

9 Bölüm

Girişimsel radyoloji, floroskopi ve ultrasonografi (USG) gibi görüntüleme yöntemleri eşliğinde minimal invaziv tekniklerle tanı ve tedavi işlemlerini gerçekleştiren bir uzmanlık dalıdır. Girişimsel radyoloji pratiğinin önemli bir kısmını, üriner sistem hastalıkları oluşturduğu gibi; Üroloji alanında da girişimsel radyoloji, tanı ve tedavi desteği açısından giderek artan bir rol oynamaktadır. Böbrek biyopsisi, nefrostomi yerleştirilmesi, kist drenajları, antegrad double J kateterler ve sistostomiler günlük pratikte çok yaygındır. Ek olarak, böbrek tümörleri için ablasyon teknikleri veya kanamaların embolizasyonu hastalar için faydası yüksek işlemlerdir.

Bu bölümde, genitoüriner sistemin sık uygulanan girişimsel işlemleri, endikasyonları, kontrendikasyonları, komplikasyonları ve işlem tekniklerini bazı örneklerle birlikte sunuyoruz.

BÖBREK BİYOPSİLERİ

USG veya bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılarak yapılan perkütan böbrek biyopsisi, daha çok böbrek parankimi ya da lezyonundan histopatolojik değerlendirme için örnek almayı sağlayan güvenilir bir yöntem sağlar. Pratikte daha çok parankimi değerlendiren biyopsiler alınsa da bazı endikasyonlarda böbrek kitlesinden de biyopsi almak gerekebilir. Bilinen böbrek dışı malignite, renal lenfoma şüphesi, ablasyon tedavisi öncesi lezyonun histopalojik tanısını görmek, her iki böbrekte kitle olması, enfeksiyon/malign kitle ayırıcı tanısını yapamama renal kitle biyopsi endikasyonlarıdır.

Hem nativ böbrek, hem de transplant böbrek biyopsileri daha çok USG eşliğinde yapılır ancak USG'de görülmesi zor olan lezyonlarda BT kılavuzluğunda biyopsi gerçekleştirilebilir. USG ve BT kılavuzluğunda perkütan biyopsi yapılamayan hastalar için alternatif bir seçenek transjuguler böbrek biyopsisidir.

Nerdeyse tüm üro-radyolojik işlemlerde olduğu gibi işlem öncesi platelet değerinin mm3'de 50000'in üstünde, INR değerinin de 1,5'un üstünde olması gerekmektedir. İşlem lokal anestezi altında yapılmaktadır. Düzeltilemeyen koagülopati prosedür için

kontrendikasyon oluşturuken, kooperasyonu zayıf hastalarda genel anestezi gerekebilir. İğne olarak kesici iğneler daha yeterli ve doğru sonuç vermektedir. Ekilimi önlemek için iç içe iki iğnenin kullanıldığı koaksiyel teknik tercih edilebilir.

Perkütan böbrek biyopsisi özelikle de görüntüleme eşliğinde yapıldığında, güvenli bir işlemdir. İşlevi gereği çok kanlanan bir organ olan böbrek, biyopsi sonrası hemorojik komplikasyonlar açısından takip edilmelidir. En sık görülen hemorojik komplikasyonlar retroperitoneal kanama, renal hematom, arteriovenöz fistül, psödoanevrizma ve hematüri ile karşımıza çıkabilir. Ayrıca görüntüleme rehberliğinde çok nadir olmakla birlikte enfeksiyon, tümör ekilimi, kolon yaralanması ve pnömotoraks da biyopsi sonrası görebileceğimiz komplikasyonlardandır.

ÜRİNER SİSTEM DRENAJLARI

Üriner sistem drenajları pratikte en sık yapılan üro-radyolojik girişimsel işlemlerdir. Nefrostomi başta olmak üzere, renal kist drenajları, antegrad yolla üreteral stent yerleştirilmesi ve suprapubik sistostomi başlıca üriner perkütan drenaj işlemleridir.

PERKÜTAN NEFROSTOMİ

Perkütan nefrostomi, görüntüleme yöntemleri kılavuzluğunda ciltten girilerek böbrek pelvisine kateter yerleştirilmesidir. Perkütan nefrostomi genellikle retrograd yaklaşımların başarısız veya zor olduğu durumlarda kullanılır. Perkütan nefrostomi daha çok üriner sistem obstrüksiyonları ve üriner kaçaklar için kullanılırken, nadiren de perkütan taş operasyonu ya da antegrad double J kateter yerleştirilmesi ön hazırlığı için ve antegrad pyelografi, Whitaker testi gibi tanısal amaçlı da yapılabilir. Kesin kontrendikasyonu düzeltilemeyen koagülopatidir.

İşlem öncesi hastayı değerlendirirken, USG ile işlem yapılacak böbreği, toplayıcı sistemini görmek ve hasta yatış pozisyonu ile iğne giriş açısını tespit etmek önemlidir. Ayrıca işlem öncesi platelet ve INR gibi kanama parametreleri kontrol edilmeli, gerekliyse düzeltildikten sonra işlem yapılmalıdır. Yine işlemden önce eğer hasta kullanıyorsa kan sulandırıcı ilaçlar da düzenlenmelidir. Hasta veya yakınına işlem anlatılmalı ve bilgilendirilmiş onam formu alınmalıdır. Hastaya işlemden önce damar yolu açılmalı ve işlemden 1-4 saat önce intravenöz yoldan geniş spektrumlu bir antibiyotik verilmesi de önerilmektedir.

Hastaya hangi pozisyonda (ideali pron ya da 30 derece oblik pron) işlem yapılacağına karar verildikten sonra, işlem yapılacak bölge antiseptik solüsyonlarla temizlenir ve steril örtülerle çevresi örtülür. Cilt, ciltaltı dokular ve renal kapsüle kadar USG kılavuzluğunda lokal anesteziklerle uyuşturulur. Toplayıcı sisteme USG eşliğinde genellikle 18 Gauge madrenli Chiba iğnesiyle girilerek iç mandreni çıkarılır. İdrarın spontan olarak gelmesi beklenir ve idrar geldikten sonra kontrast madde verilerek skopi altında toplayıcı sistem görüntülenir. İğne içerisinden ucu yumuşak, gövdesi sert kılavuz tel toplayıcı sistem içine gönderilir. Bu tel üzerinden de önce dilatatör yardımıyla traktüs sonra da nefrostomi kateteri, renal pelvis içine yerleştirilir. Resim 1'de

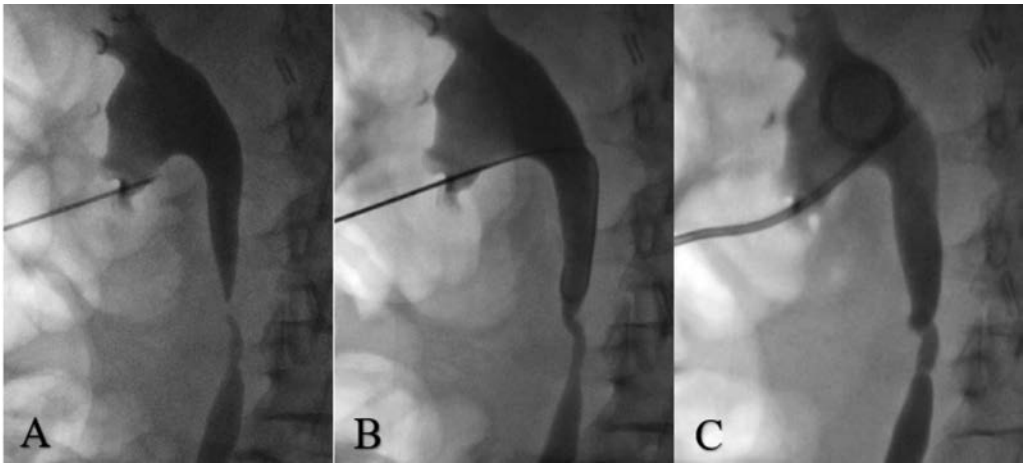
nefrostomi yerleştirilmesinin skopi görüntüleri gösterilmiştir. Toplayıcı sistemde yeterli dilatasyon yoksa 21-22 Gauge boyutunda daha ince iğneler ve daha ince teller ile işlem yapılabilir. Amaç sadece drenajı sağlamaksa Brödel'in göreceli avasküler zonu olarak adlandırılan alandan arka yan alt kesimden toplayıcı sisteme girilir. Amaç antegrad double J kateter yerleştirmek veya perkütan taş ameliyatlarına hazırlıksa, orta kaliksten de giriş yapılabilir.

Nefrostomi kateteri takıldıktan sonra 2-4 saat yatak istirahati önerilir. Bu süreçte vital bulguların izlenmesi gereklidir ayrıca hastanın ağrısı varsa yeterli analjezi sağlanmalıdır. Kalıcı nefrostomi kateterlerinin üç ayda bir değiştirilmesi önerilmektedir. İlk 48-72 saat idrarın kısmen hemorajik olması normal sayılabilir. Ancak dirençli ve masif hematüride vasküler yaralanma düşünülmelidir. Bu durumda bilgisayarlı tomografi anjiyografi ya da çıkartma renal anjiografi (Dijital Substraksiyon Anjiografi) (DSA) yapılmalı, varsa psödoanevrizma veya arteriovenöz fistül endovasküler yolla tedavi edilmelidir.

Kilitli kateterler ve kateteri dikişle cilde tutturma, malpozisyonu engelleyebilir. Ancak en önemlisi, hastanın kateterin çıkmaması için özen göstermesidir. Uzun süre nefrostomi kateteri kalacak hastalarda nefrostomi kateter değişimi genellikle her 3 ayda bir önerilir. İşleme bağlı komplikasyonlar sık görülmez ancak kanama, enfeksiyon, komşu organ yaralanmaları (pnömotoraks, bağırsak yaralanması ve peritonit, dalak veya karaciğer hasarı) ve ürinom gibi komplikasyonlar görülebilir.

PERKÜTAN RENAL KİST DRENAJLARI VE ABLASYONU

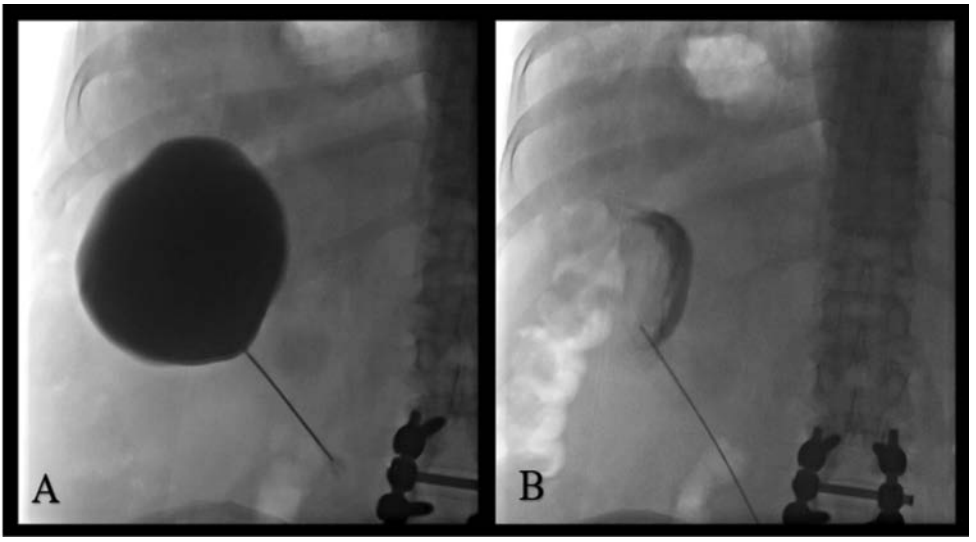
Böbrek kistleri genellikle radyolojik incelemeler sonucunda tesadüfen keşfedilen ve çoğunlukla asemptomatik olan, insidansı yaşla artan lezyonlardır. Bununla birlikte ağrı, hipertansiyon veya hematüri gibi semptomlara yol açtığında tedavi edilmesi



Resim 1. Her iki böbreğe alt polden iğne girişi (A), üretere telin ilerletilmesi (B) ve 8F nefrostomi kateterinin pelvis renalise yerleştirilmesinin (C) floroskopi görüntülerini izlemekteyiz.

gerekebilir. Sadece aspirasyon yapıldığında yaklaşık % 80 oranında kistin oluşturduğu etkiler değişmeyecektir. Bu nedenle kistlerin içinde ki sekretuar epitel dokunun sklerozan ajanlarala harap edilmesi gerekmektedir. Sklerozan ajan olarak olarak en yaygın kullanılan % 95-99'luk alkoldür. Kist içinin ablasyonu için povidone-iodine, polidakanol, tetrasiklin, asetik asit, OK-432, glue gibi sklerozan ajanlar da kullanılabir. Skleroterapiyle birlikte yapılan renal kist drenajlarında başarı %75-100 oranına kadar çıkmaktadır.

Prosedür USG ve skopi eşliğinde yapılmaktadır. İşlem öncesi antisepsi, lokal anestezi yapıldıktan sonra USG kılavuzluğunda kistin içerisine 18 G iğne ile girilir. Kist içeriği aspire edildikten sonra sitolojik inceleme için korunur. İğne içerisinden kiste tel gönderilir. Tel üzerinden trakt dilatasyonu yapıldıktan sonra 6-8 French boyutunda kateter lümene yerleştirilir. Kistin içerisine kontrast madde verilerek toplayıcı sistemle ilişkili olup olmadığı ve kontrast maddenin dışarıya kaçmadığı tespit edilir. Daha sonra gelen kist içeriğinin %20-50 si kadar sklerozan ajan kistin içerine enjekte edilir. Sklerozan maddenin kist duvarlarının tamamıyla temas etmesi için hasta sağına, soluna çevrilir hatta masa hareketli ise masa da yukarı aşağı hareket ettirilir. Sklerozan madde 10-30 dakika sonra reaspire edilir. Kistin ablate olmadığı düşünülürse işlem birkaç kez tekrarlanabilir. İşlem bitiminde yerleştirilen kateter çıkarılır. Küçük boyutlu ve iğnenin stabilizasyonunu sağlayabileceğimiz kistlerde işlem; dış lümeninin ucu künt, koaksiyel iğne sisteminin içinden de yapılabilir. İğne üzerinden yapılmış kist ablasyonunu görmekteyiz (resim 2). İşleme bağlı ağrı, kanama, enfeksiyon, sklerozan ajanın toplayıcı sisteme ya da çevre dokuya sızması gibi komplikasyonlar görülebilir.



Resim 2. Skopik görüntülerde sağ böbrekte 11 cm çaplı kistin ablasyon öncesi (A) kontrast madde ile doldurulması ve toplayıcı sistemle ilişkisinin olmaması üzerine alkol ile ablasyonu (B) görülmektedir.

İşlem sırasında ağrı olduğunda kist içine lokal anestezik verilebilir.

ÜRİNOM TEDAVİSİ

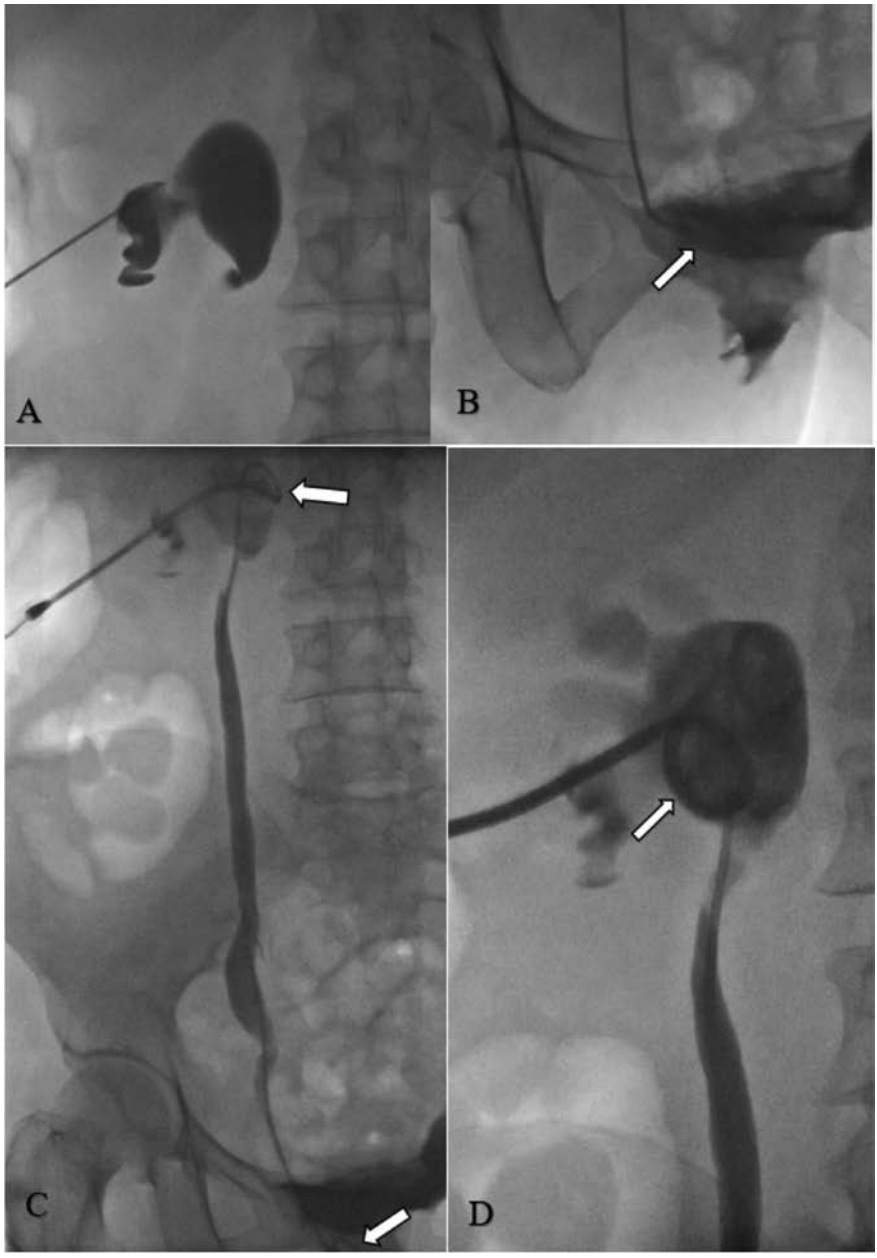
Ürinom, idrarın perirenal alanda birikimi olup tedavisi görüntüleme kılavuzluğunda perkütan drenajdır. Ürinomlarda kaçak, ürinom içine kontrast madde verilerek veya İVP ile gösterilebilir. Ayrıca kaçak fazla ise retrograd ya da antegrad "Double J" stent uygulaması, ürinoma gidecek idrar debisini azaltarak yırtığın tedavisini sağlayabilir.

ÜRETERAL STENTİN PERKÜTAN VE ANTEGRAD YERLEŞTİRİLMESİ

Üreterler, uzun, dar yapısı ve komşu organlarla ilişkisi nedeniyle benign veya malign durumlardan kolayca etkilenebilir. Çoğu vakada üreter obstrüksiyonunun nedeni malignitedir. Üreter yaralanmaları cerrahi sırasında da, iyatrojenik olarak ortaya çıkabilir. Üreter obstrüksiyonu ya da üreter yaralanması durumunda üreteral stentler ürologlar tarafından transüretral retrograd yolla, girişimsel radyologlar tarafından perkütan antegrad yolla yerleştirilebilir. İlk seçenek genellikle retrograd yoldan transüreteral olmakla birlikte hangi yaklaşımın kullanılacağı üreteral patolojinin tipine, seviyesine ve geçilebilirliğine bağlıdır.

Perkütan yolla stentin antegrad yerleştirilmesinde hazırlık ve toplayıcı sisteme giriş aşaması perkütan nefrostomi işlemiyle aynıdır. Sadece nefrostomide, alt pol kaliksleri tercih edilirken; üreteral stentlemede, üst ve orta bölüm kaliks giriş için tercih edilir. Bunun nedeni renal pelvisten üretere daha kolay ulaşmak ve üreterdeki kateter manipülasyonlarını daha iyi yapabilmek içindir.

Toplayıcı sisteme giriş yapıldıktan sonra kontrast madde verilerek renal pelvisten mesaneye kadar tüm toplayıcı sistemin pyelografi grüntüleri elde edilir. Üreteral darlığın ya da yaralanmanın seviyesi belirlenmeye çalışılır. Kıvrık uçlu hidrofilik kılavuz tel ve 4 ya da 5 F diagnostik anjiografi kateteri yardımıyla lezyon seviyesi geçilerek mesaneye ulaşılır. Kontrast madde verilerek mesaneye ulaşıldığı teyit edilir ve hidrofilik kılavuz tel daha sert bir kılavuz tel ile değiştirilir. Bu aşamada gerek duyulursa üreterde ki darlığa balon dilatasyonlar yapılabilir. Daha sonra kullanılacak renal pelvise, damar kılıfı (intraduser) yerleştirilir. Tel üzerinden intraduser içinden iki ucu pigtail şekilli double J plastik stent skopi eşliğinde iticisi ile böbrek pelvisinden mesaneye ilerletilir. Plastik stentin bir ucu renal pelvis, diğer ucu mesanede olacak şekilde konumlandırılır (Resim 3). Erken dönemde pıhtı ve debris materyali stenti tıkayabileceğinden kılavuz tel tamamen çekilmeden önce güvenlik amacıyla bir nefrostomi kateteri renal pelvise yerleştirilebilir. Stentin çalışıp çalışmadığı 24-48 saat sonra nefrostomi kateterinden verilen kontrastın mesaneye geçmesiyle anlaşılabilir. Stentler yapılarına göre tıkanana kadar ya da 6-12 ay süreye kadar kalabilirler. Stentlerin değiştirilme işlemi ürologlarca sistoskopik olarak yapılır. Stent tıkanmasının en önemli nedeni idrar kristallerinin birikimine bağlı, stentin iç ya da dış yüzeyinde taş oluşmasıdır. İşleme bağlı komplikasyonlar; kanama, enfeksiyon, üreter yaralanması, renal yaralanma ve stent malpozisyonudur.



Resim 3. Ultrasonografi eşliğinde iğne ile böbrek alt polünden toplayıcı sisteme girildikten sonra alınan pyelografi görüntüsü sol üst köşedeki (A) resimde izlenmektedir. Üreterdeki darlıklar geçildikten sonra mesanede olduğumuz kontrast madde ile teyit edilmeli (B) ve double J kateterin alt ucu mesanede, üst ucu renal pelviste olacak şekilde yerleştirilmelidir (C). Toplayıcı sistemde oluşabilecek hemotom ve debris double J kateteri tıkayabileceğinden işlem sonunda geçici olarak nefrostomi kateteri yerleştirilmesi (D) görülmektedir.

SUPRAPUBİK SİSTOSTOMİ

Mesane çıkış obstrüksiyonu, nörojenik mesane ve üretral yaralanmalarda suprapubik bölgeden mesane içine kateter yerleştirerek idrarı dışarıya almak gerekebilir. Hatta bazı çalışmalarda uzun süre mesane drenajı gerektiğinde kateter için transüretral yol yerine suprapubik yol, hasta konforu ve yaşam kalitesi için daha avantajlı bulunmuştur.

İşlem yine USG ve floroskopi kılavuzluğunda yapılır. İşleme başlamadan önce mümkünse transüretral foley sonda takılır ve mesane serum fizyolojik ile doldurulur ve anteriorudan cilde yaklaştırılır. Hastaya yapılan USG ve doppler USG ile sigmoid kolon ve vasküler yapılar incelenerek güvenli giriş yolu belirlenir. USG eşliğinde iğne ile mesaneye girilir. İdrar aspire edildikten sonra sert bir kılavuz tel yardımıyla trakt dilate edilerek kateter mesaneye yerleştirilir. Kateterden kontrast madde verilerek pozisyonu ve kaçak olup olmadığı kontrol edilir. İşlemin komplikasyonları kanama, enfeksiyon, mesane ve barsak perforasyonudur.

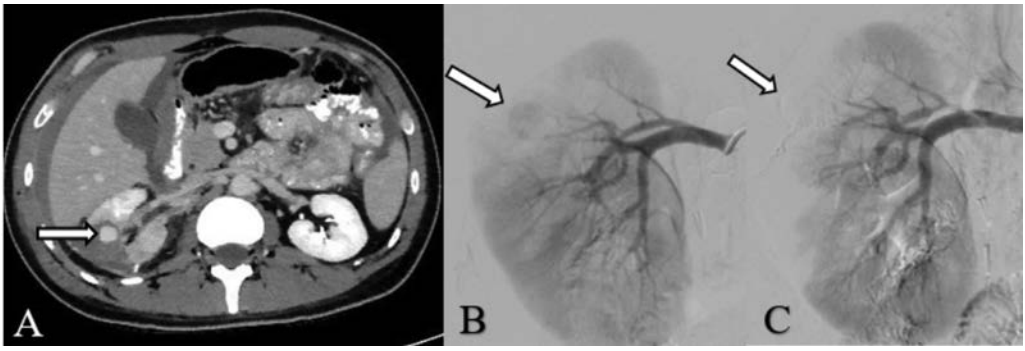
ENDOVASKÜLER TEDAVİLER

Renal embolizasyon, yıllar önce renal hücreli karsinomu olan hastalarda böbreklerin ameliyat öncesi embolizasyonunun kanamayı azaltacağı düşünüldüğünden çok popülerdi. Ancak bu stratejinin onkolojik yararı kanıtlanmadığından ve kan kaybı artık böbrek cerrahisinde büyük bir sorun olmadığından, ameliyat öncesi embolizasyon şimdi sadece birkaç durumda yapılır. Persistan hematürisi veya hiperkalsemi (Stauffer sendromu) gibi şiddetli paraneoplastik semptomları olan hastalarda ameliyat edilemeyen hipernefromalarda renal embolizasyon endikedir. Bununla birlikte, renal embolizasyon endikasyonları arasında travmaya bağlı kanama, semptomatik anjiyomiyolipomlar, rezeke edilemeyen böbrek kanserinin palyasyonu, son dönem böbrek hastalığında perinefritik kanama, anevrizma gibi vasküler lezyonlar, malign hipertansiyon ve son dönem böbrek hastalığının sekelleri yer alır. Pratikte ise endovasküler embolizasyon tedavisi en sık perkütan böbrek girişimleri sonrası oluşan psödoanevrizma ve arteriovenöz fistül tedavisinde kullanılır.

Renal anjiyomiyolipomlar (AML), değişen oranlarda hamartomatöz doku, dismorfik kan damarları, düz kas hücreleri ve matür yağ dokusundan oluşan iyi huylu bir tümördür. AML iyi huylu tümörler olsa da, önemli ölçüde büyüyebilirler ve büyüdükçe genellikle daha vasküler hale gelirler. Bu nedenle AML'lerin boyutu büyüdükçe kanama riski de artar. Asemptomatik ve küçük (<4 cm) renal AML acil müdahale gerektirmez, takip yeterlidir. Semptomatik ve büyük boyutlular geçmişte, nefrektomi veya parsiyel nefrektomi gibi cerrahi müdahaleler ile tedavi edilmekteydi. Son yıllarda cerrahi olmayan tedavilerin gelişimi, cerrahi ile ilişkili morbidite ve olası ciddi komplikasyonları da göz önünde bulundurarak, birçok vakada hastaya yaklaşımı değiştirmiştir. Şu anda, renal AML'nin tedavisinde normal renal parankimi koruduğu, akut tümör kanamasını önlediği için embolizasyon en sık kullanılan yöntemdir. Renal embolizasyon tedavisinde yatağın da embolizasyonunu sağlamak için partiküler ajanlar ve sıvı embolizan ajanlar tercih

edilmelidir. Koil kullanıldığında, tümör tekrar büyüdüğünde embolize edemeyeceğimizden, sadece seçilmiş vakalarda tercih edilmelidir. Renal AML'lerin embolizasyonunu takip eden günlerde ortaya çıkabilen olası bir komplikasyon, postembolizasyon sendromudur. Kendini ağrı, mide bulantısı, ateş ve lökositoz ile gösteren ve genellikle kendi kendini sınırlayan ve standart destekleyici bakımla düzelen bu durumdur. Embolizasyondan sonra böbrek fonksiyonu genellikle etkilenmez. Diğer olası nadir komplikasyonlar, hedef dışı embolizasyon (normal renal parankim veya diğer organlar), drenaj gerektirebilecek apse oluşumu ve renal arter rüptürü veya diseksiyonu gibi vasküler yaralanmalardır. Ancak genel olarak, embolizasyon iyi tolere edilen bir işlemdir.

Psödoanevrizma, arter duvarlarının bir veya daha fazla tabakasının yaralanması olarak tanımlanır. Lezyon, arter duvarının iki tabakası arasına sızabilen kanamaya ve böylece de hematoma neden olur. Bu kanama genellikle çevreleyen dokunun varlığı nedeniyle sınırlıdır. Kanama durduktan sonra reaktif fibrozis oluşur ve anevrizmatik keseye benzeyen bir yapı oluşur. Psödoanevrizma ciddi bir durumdur çünkü kontrolsüz kanama durumunda, etkilenen arterin intraluminal basıncı arasındaki denge, ekstraluminal tamponad etkisini yenerse, hayatı tehdit eden bir duruma dönüşebilir. Psödoanevrizmaya sahip hastaların %97'si üç klasik semptomdan biriyle başvurur. Bunlar hematüri, yan ağrısı ve anemidir. Bu spesifik olmayan semptomlar nedeniyle tanı karmaşıktır ve bununla ilgili kılavuzlar mevcut değildir. Ancak herhangi bir renal girişim öyküsü varsa renal psödoanevrizmadan şüphelenilmelidir. Süphelenildiğinde ilk istenecek tetkik Renkli Doppler USG olmalıdır. Psödoanevrizmalar B-mod USG'de kistik bir kitleye benzeyebilir. Renkli Doppler USG'de kist içinde tipik olarak ileri geri hareket görülür. Ayrıca genellikle perirenal ya da subkapsüler hematom da eşlik eder. Psödoanevrizmaların tedavisinde ilk seçenek embolizasyondur ve hastaların %96'sında tedavi için yeterlidir.



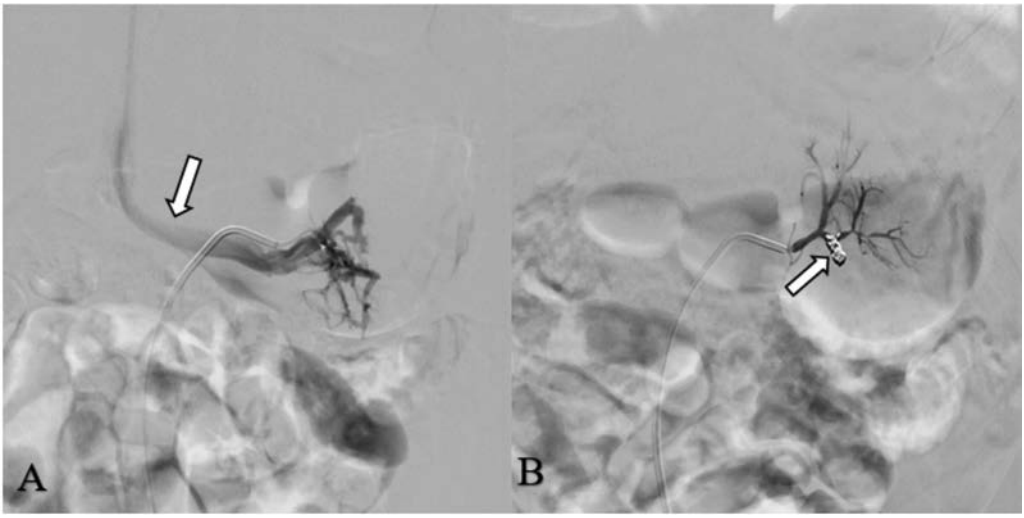
Resim 4. 40 yaşında parsiyel nefrektomi olmuş erkek hastada; kontrastlı BT'de (A) sağ böbrekte yuvarlak şekilli kontrast tutan psödoanevrizma (ok), dijital çıkarma anjiografide ((Dijital Substraksiyon Anjiografi) (DSA) psödoanevrizmada (ok) kontrast dolum fazlalığı (B) ve sıvı embolizan ajan sonrası alınan görüntülerde, psödoanevrizmanın tam kapandığı (C) izlenmektedir.

Parsiyel nefrektomi sonrası oluşmuş renal psödoanevrizmanın sıvı embolizan ajan ile tedavisi resim 4'de gösterilmektedir. Embolizasyon başarısızsa ya da yapılamıyorsa ikinci tedavi seçeneği ise nefrektomidir.

Renal arteriyovenöz fistül (AVF) vakalarının yaklaşık %70-80'i iyatrojenik ve edinsel iken, yaklaşık %20'si doğuştandır. İyatrojenik ve edinsel nedenler arasında böbrek biyopsisi, nefrostomi takılması, böbrek cerrahisi, böbrek travmaları, neoplastik veya inflamatuar lezyonlar sayılabilir. Nadir görülen konjenital AVF vakalarının, doğumda zaten mevcut olan anevrizmalar nedeniyle ve bitişik vene açılmasıyla oluştuğu düşünülmektedir. Yine tedavide ilk seçenek embolizasyon olup, nefrektomi ve renal arter ligasyonu ikinci sırada tercih edilecek yöntemlerdir. Renal biyopsi sonrası oluşmuş AVF ve koil ile endovasküler tedavisi resim 5'de izlenmektedir. Psödoanevrizma ve AVF dışında ekstravazasyona yol açan ciddi travma durumlarında bile endovasküler embolizasyon tedavileri kullanılabilir.

PERKÜTAN ABLAZYONLAR

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve BT gibi kesitsel görüntüleme tekniklerinin artan kullanımıyla, renal kitleler daha erken teşhis edilebilir hale gelmiştir. Ablatif tekniklerin ortaya çıkışı da, bu hastalar için mevcut tedavi seçenekleri yelpazesini genişletmiştir. Küçük renal kitlelerin tedavisi için parsiyel nefrektomi referans standart tedavi olmaya devam etmektedir. Ancak Amerikan Üroloji Derneği kılavuzları, T1a hastalığı (< 4 cm) olan hastaların tedavisi için termal ablatif tekniklerin değerlendirilmesini desteklemektedir. Ayrıca birden çok tümör gelişme riskinde artış olan hastalar (örneğin, von Hippel-Lindau sendromu), ameliyat için uygun olmayan hastalar



Resim 5. Böbrek biyopsisi sonrası oluşmuş arteriovenöz fistüle bağlı renal vende erken venöz dönüşün (ok) görünümü (A) ve koil (ok) embolizasyonla tedavisi (B) izlenmektedir.

ve soliter böbreğinde tümörü olanlar da ablatif tedavi için değerlendirilmelidir.

Ablasyonun cerrahiye göre avantajları arasında morbiditenin azalması, genel böbrek fonksiyonu ile ilişkili olan böbrek parankim hacminin daha iyi korunması, daha hızlı iyileşme süresi; daha kısa yatış süresi ve muhtemelen cerrahi aday olarak kabul edilmeyen ciddi komorbid durumları olan hastalar için mevcut olan tek tedavi seçeneği olmasıdır. Sağlık sisteminin maliyeti, invaziv olmayan ablatif tekniklerin artan kullanımıyla da azaltılabilir. Dezavantajı ise, parsiyel nefrektomiye kıyasla daha yüksek bir lokal rekürrens oranının olduğunun söylenmesidir. Bununla birlikte, bu amaçla yapılmış radominize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

İşlem öncesi hasta, girişimsel radyoloji kliniğinde değerlendirilmelidir. Hasta; klinik değerlendirme, ayrıntılı bir öykü ve fizik muayenenin ardından, RCC risk faktörleri açısından da dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Tümör çapı, tümörün böbrek içinde ki yeri, üreter, adrenal bez ve bağırsağa yakınlığı değerlendirilmelidir. Hastanın görüntüleme tetkikleri incelenerek hangi modalite eşliğinde ve hangi yöntemle ablasyon yapılacağına karar verilmelidir.

En sık kullanılan ablasyon yöntemleri; kriyoablasyon, radyofrekans ablasyon (RFA) ve mikrodalga ablasyondur (MDA). RFA yüksek frekanslı elektrik akımı kullanarak iğneyi 60°C'nin üzerine ısıtır, bu da protein denatürasyonuna ve doku hasarına neden olur. MDA'da hücre ölümü, RFA'da gözlenen ile hemen hemen aynı olmasına rağmen, hücre öldürme mekanizması farklıdır. Salınım yapan bir mikrodalga polar moleküllerin yeniden hizalanmasına neden olur, bu da kinetik enerjiyi ve dolayısıyla da sıcaklığı arttırır. MDA ısıtması doku empedansından bağımsızdır ve daha büyük hacimlerde sürekli ısı üretimine izin verir. RFA ile karşılaştırıldığında MDA, daha hızlı ve daha sıcak ablasyonlar sağlar. Kriyoablasyonda ise hasar dokuları dondurarak oluşturulur. Kriyoablasyonun en önemli avantajları, işlemin lokal anestezi altında yapılabilmesi ve işlem sırasında ablasyon alanının USG, BT ve MRG de görülebilmesidir.

Ablasyon işlemi sonrası takip için henüz kesin bir protokol yoktur. Ancak yapıldıktan sonra 2 hafta içinde kontrastlı BT veya MRG ile görüntüleme yapılması daha sonraki takipler için de referans görüntü oluşturur. Daha sonra ilk yıl için üçüncü ay, altıncı ay ve birinci yıl görüntülemeleri yapılabilir. İkinci yıl için 6 ayda bir, üçüncü yıldan sonra beşinci yıla kadar yıllık takip yeterli olur.

Ablasyon işlemlerinin başarısı ile ilgili daha çok çalışmalara ihtiyaç duyulsa da şimdiye kadar yapılmış olanlarda, %100'e yakın teknik başarı ve %10'larda lokal nüks izlenmiştir. Bu şekilde ablasyon işlemleri etkili bir yöntem olarak kabul edilmektedir.

Bu bölüme günlük pratiğimizde sık kullanılan işlemler dahil edilmiştir. Mesane kanamalarında ve yüksek akımlı priapizm de yapılan embolizasyon işlemleri, erektil disfonksiyonda yapılan arteryel darlıkların balon anjiyoplasti girişimleri, varikosel skleroterapi, renal arter darlıklarında balon anjiyoplasi ve stent uygulamaları gibi endovasküler girişimler dahil edilmemiştir. Son yıllarda benign prostat hipertrofisinde

prostat arterlerinin embolizasyonu da oldukça popüler hale gelmiştir ancak ülkemizde yaygın olarak kullanılmamaktadır. Özellikle ameliyat edilemeyecek hastalarda kullanılabilen prostat arter embolizasyonundan da bahsedilmemiştir.

Sonuç olarak girişimsel radyoloji, ürogenital sistemin birçok vasküler, neoplastik ve travmatik durumları için etkili ve minimal invaziv tedavi seçenekleri sunar. Her hasta için en iyi terapötik yaklaşımı değerlendirirken bu işlemler de her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Uppot RN, Harisinghani MG, Gervais DA. Imaging-Guided Percutaneous Renal Biopsy: Rationale and Approach. AJR Am J Roentgenol. 2010;194(6):1443-1449.
2. Eiro M, Katoh T, Watanabe T. Risk factors for bleeding complications in percutaneous renal biopsy. Clin Exp Nephrol. 2005;9(1):40-45.
3. Bozkaya H, Oran İ. Üriner Sistem Drenajları. Trd Sem 2015;3:237-246
4. Dagli M, Ramchandani P. Percutaneous nephrostomy: technical aspects and indications. Semin Intervent Radiol 2011;28:424-37.
5. Kandarpa K, Machan L. Handbook of Interventional Radiologic Procedures. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2010. p.595-606
6. Desai D, Modi S, Pavicic M, Thompson M, Pisko J. Percutaneous Renal Cyst Ablation and Review of the Current Literature. J Endourol Case Rep. 2016;2(1):11-13.
7. Dunn TS, Figge J, Wolf D. A comparison of outcomes of transurethral versus suprapubic catheterization after Burch cystourethropexy. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2005;16:60-62
8. Cronin CG, Prakash P, Gervais DA, et al. Imaging-guided suprapubic bladder tube insertion: experience in the care of 549 patients. AJR Am J Roentgenol. 2011;196(1):182-8.
9. Kahriman G, Özcan N, Doğan A, İmamoğlu H, Demirtaş A. Percutaneous antegrade ureteral stent placement: single center experience. Diagn Interv Radiol. 2019;25:127-133.
10. Nas ÖF, Erdoğan C. Girişimsel radyolojide temel pediyatrik perkütan ürolojik işlemler. Çoc Cer Derg. 2016;30(4):301-308.
11. Pozzi Mucelli F, Pozzi Mucelli RA, Marrocchio C, Tollot S, Cova MA. Endovascular Interventional Radiology of the Urogenital Tract. Medicina 2021;17;57(3):278.
12. Sauk S, Suckerman D. Renal artery embolization. Semin Intervent Radiol. 2011;28(4):396-406.
13. Wang HL, Xu CY, Wang HH, Xu W. Emergency Transcatheter Arterial Embolization for Acute Renal Hemorrhage. Medicine. 2015;94(42):e1667.
14. Higgins LJ, Hong K. Renal Ablation Techniques: State of the Art. AJR Am J Roentgenol. 2015;205(4):735-41.
15. Venkatesan AM, Wood BJ, Gervais DA. Percutaneous ablation in the kidney. Radiology. 2011;261(2):375-391.

Üriner Obstrüksiyon ve Staz

Sefa RESİM, Mehmet KUTLU DEMİRKOL

10 Bölüm

GİRİŞ

Üriner sistem obstrüksiyonları, nispeten sıkça karşılaşılaşılan bir durumdur. Böbreklerde üretilen idrarın akışına engel olan üriner sistemdeki herhangi bir anatomik (mekanik) veya fonksiyonel değişiklikleri ifade eden bir tanımdır (1). Üriner sistem obstrüksiyonları; antenatal dönemde, çocukluk döneminde veya erişkin dönemde herhangi bir zamanda oluşabilmektedir. Üriner sistemin obstrüksiyonu, kalikslerden eksternal üretral mea'ya kadar herhangi bir düzeyde meydana gelebilmektedir. Obstrüksiyon, konjenital veya akkiz (kazanılmış), benign veya malign nedenlerle oluşabilmektedir. Yine, obstrüksiyonlar; akut veya kronik, tam (komplet) veya kısmi (parsiyel), tek taraflı veya çift taraflı ya da intrensek veya ekstrensek nedenlere bağlı olarak meydana gelebilmekte ve idrar akışının önündeki engel hızlı bir şekilde giderilmez ise, üreteral dilatasyona ve hidronefroza yol açabilmektedir, Obstrüksiyonların etkisi; obstrüksiyonun derecesine, süresine, kişinin bazal böbrek fonksiyonlarına ve obstrüksiyona enfeksiyonun eşlik etmesi gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Hidronefrozun uzun sürmesi; tübüler atrofi, inflamasyon ve fibrozis ile sonuçlanarak böbrek fonksiyonlarında bozulmaya ve geri dönüşümsüz böbrek hasarına neden olabilmektedir. Üriner sistem obstrüksiyonu nedeniyle böbreğin yapısı ve işlevinde oluşan hasar, özellikle gelişimini tamamlamamış böbreklerde daha fazla olabilmektedir. Prenatal dönemdeki hafif üriner sistem obstrüksiyonu bile nefron sayılarını olumsuz bir şekilde etkileyebilmektedir. Ciddi prenatal üriner sistem obstrüksiyonu, böbrek gelişiminin duraklamasına ve işlevinin tamamen kaybolmasına neden olabilmektedir. Konjenital obstrüktif nefropati (üreteropelvik bileşke darlığı, posteror üretral valv gibi), pediyatrik yaş gruplarındaki kronik böbrek hastalıklarının en yaygın nedenidir. Üriner sistem obstrüksiyona bağlı olarak oluşan yüksek hidrostatik basınç, tübüllerin ve kanalların ışınsal dilatasyonu ile sonuçlanmaktadır. Sonuç olarak da, epitelyal apopitozis ve tübüler atrofiye yol açmakta ve glomerüler filtras-

yon oranlarında azalmaya neden olmaktadır (2). Böbrek fonksiyonlarının bozulması, genellikle artan fibrozisin şiddeti ile doğrudan ilişkilidir (3,4). Böbrek fonksiyonlarının korunması amacıyla üriner sistem obstrüksiyonunun bir an önce giderilmesi için zamanında müdahale çok önemlidir. Hastanın yaşına bakılmaksızın, geri dönüşümsüz böbrek hasarını önleyecek uygun tanı ve tedavi yöntemlerini hızlıca uygulamak gerekmektedir (5). Üriner sistem obstrüksiyonlarının çoğu erken müdahaleler ile kalıcı hasarlara yol açmadan düzeltilebilmesine rağmen, oluşan böbrek hasarındaki iyileşmenin derecesi, diğer komorbiditelerin varlığına ve özellikle de obstrüksiyonun kapsamına ve süresine bağlıdır (6). Kısmi (parsiyel) ve tek taraflı obstrüksiyonlar daha sık görülmesine rağmen obstrüksiyon bilateral olduğunda; ilerleyici obstrüktif üropati, son dönem böbrek yetmezliği ve mortaliteye yol açabilmektedir.

Üriner sistem obstrüksiyonuna sekonder olarak üriner sistemde meydana gelen fizyopatolojik değişikliklere "obstrüktif üropati (obstrüktif nefropati)" denilmektedir. Bu terimler, böbrek içindeki patolojik değişikliklere (obstrüktif nefropati) vurgu yapması ile veya alt üriner sistemin olaya eşlik etmesine (obstrüktif üropati) gönderme yapması ile benzer anlamlara sahiptir (2). "Obstrüktif üropati" tanımı, bilimsel olarak değerli olmasına rağmen, üriner sistemde gözlenen her dilatasyon, obstrüksiyon ve/veya hidroüreteronefroz anlamına gelmediği için klinik olarak her zaman bir anlam ifade etmeyebilmektedir (örn. gebelikte hormonal değişimlere bağlı olarak gözlenen fizyolojik üreteral dilatasyon).

Üriner sistem obstrüksiyonları, genellikle üst üriner sistem obstrüksiyonları ve alt üriner sistem obstrüksiyonları olmak üzere iki alt başlık altında sınıflandırılmaktadır. Ayrıca, akut veya kronik üriner sistem obstrüksiyonları diye de sınıflama yapılabilmektedir (7). Bu bölümde, üriner sistem obstrüksiyonları ve staz, üst üriner sistem ve alt üriner sistem obstrüksiyonları ana başlığı altında irdelenecektir.

ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONLARININ NEDENLERİ

A. Üst Üriner Sistem Obstrüksiyonlarının Nedenleri

1. **Ekstrensek Nedenler (Dıştan bası)**

a. Doğumsal Nedenler: Aberran veya aksesuar damar basısı

b. Akkiz Nedenler: Retroperitoneal fibrozis, tümörler, gebe kadında fetusun üretere basısı, geçirilmiş retroperitoneal ameliyatlara sekonder yapışıklıklar, endometriozis

2. **İntrensek Nedenler**

a. Doğumsal Nedenler: Üretero-pelvik bileşke darlıkları, üretero-vezikal bileşke darlıkları, üreterosel, komplet üreteral duplikasyon

b. Akkiz (Kazanılmış): Taş, tümör, geçirilmiş enfeksiyonlar gibi

B. Alt Üriner Sistem Obstrüksiyonlarının Nedenleri

1. **Ekstrensek Nedenler (Dıştan bası)**

a. Konjenital (Doğuştan) Nedenler: Fimozis, posterior üretral valv

b. Akkiz Nedenler: Tümörler (Serviks ca, vajen ca, rektum ca vb.)

2. İntrensek Nedenler

a. Konjenital (Doğuştan) Nedenler: Posterior üretral valv (PUV) (konjenital obstrüktif posterior üretral membran), nörojen mesane

b. Akkiz (Kazanılmış): Benign prostat büyümesi (BPE), prostat kanseri, üretra darlığı, mea darlığı, mesane boynu darlığı (coll skleroz), mesane taşı, nörojen mesane (detrüsör-sfinkter disinerjisi), non-nörojenik mesane disfonksiyonları (Hinman Sendromu, pelvik organ prolapsusu, sistosel, geçirilmiş cerrahiler, üretral divertikül, üretral yabancı cisim-taş-tümör.

Üst Üriner Sistem Obstrüksiyonları

Supravezikal obstrüksiyon olarak da adlandırılan üst üriner sistem obstrüksiyonu, renal pelvisten mesaneye idrar akışını engelleyen doğuştan ya da sonradan edinilmiş çeşitli durumlardan kaynaklanabilmektedir. Bu durumda, tıkanıklıktan etkilenen yapılar böbrek ve üreterdir.

ETİYOLOJİ

Üst üriner sistem obstrüksiyonlarını intrensek ve ekstrensek nedenlere göre sınıflamak uygun görülmektedir. Bu obstrüksiyonların nedenleri; konjenital, kazanılmış, benign veya malign olabilmektedir. Supravezikal obstrüksiyonlar genelde tek taraflı olur ancak infravezikal obstrüksiyon sonucu gelişen bilateral hidronefrozun dışında da her iki böbreğin obstrüksiyonuna neden olan patolojiler mevcuttur. Obstrüksiyonun yeri (distal /proksimal üreter/renal pelvis), derecesi (parsiyel/komplet), süresi (akut/kronik) ve eşlik eden üriner enfeksiyon durumuna göre obstrüksiyonun böbrek üzerindeki etkisi belirlenecektir. Obstrüksiyonun proksimalindeki üriner staz ve artmış üriner basınç böbrek kan akımını azaltarak hücresel atrofi, nekroz ve sonuçta progresif olarak böbrek fonksiyonlarının bozulmasına yol açmaktadır. Üst üriner sistem obsrüksiyonlarına neden olan patolojilerin özeti tabloda verilmiştir.

Obstrüksiyonun Etkileri

Obstrüksiyona yanıt olarak renal pelvis ve üreterin kontraksiyon sıklığı ve amplitüdünde meydana gelen dramatik değişiklikler toplayıcı sistemden böbrek parankimine doğru retrograd olarak basıncın nakledilmesine sebep olarak hidronefroza neden olmaktadır. Obstrüksiyon devam ettikçe tıkanıklık bölgesinin proksimalinde idrar birikmesi nedeniyle renal pelvis dilate olur ve renal parankim etkilenmeye başlamaktadır (8). Süreç ilerledikçe, renal papillada düzleşme ve kollektör sisteme geri dolma meydana gelmektedir. Bu, obstrüksiyonda gözlenen karakteristik kortikal incelme ile sonuçlanan renal korteksin kompresyonuna yol açmaktadır. Obstrüksiyon devam ettikçe tübüllerdeki şişme, nefronun daha proksimal kısımlarına ulaşır ve bu seviyelerde tübüler epitelde düzleşme de görülmeye başlar. Bu mekanik değişiklikler, renal tübüler hücreler üzerinde stres oluşturarak; artan oksidatif stres, apoptoz ile hücre ölümünün indüklenmesi, proinflamatuar ve profibrotik sinyallerin başlamasına neden olur. Tıkanıklığı devam eden sistemde so-

Tablo 1. Üst Üriner Sistem Obstrüksiyonlarının Nedenleri

Böbrek		
	Konjenital (Doğuştan)	**Kazanılmış**
İnterensek	Üreteropelvik bileşke darlığı	Böbrek taşları
	Hidrokalikozis	Pıhtı koliği
	Megakalikozis	Renal pelvis tümörü
	Medüller sünger böbrek	Renal papiller nekroz
Ekstrensek	Aberan damar çaprazı	Parapelvik kist
	Polikistik böbrek, renal kist	
	Fraley sendromu	
	Wilms tümörü	
Üreter		
	Konjenital (Doğuştan)	**Kazanılmış**
İntrensek	Üreterovezikal bileşke darlığı	Üreter taşları
	Vezikoüreteral reflü	İyatrojenik üreteral darlıklar
	Konjenital üreter darlığı	Üriner tüberküloz
	Obstrüktif megaüreter	Sarkoidoz
	Komplet üreteral dublikasyon	Üreterin transizyonel hücreli karsinomu
Ekstrensek	Retrokaval, retroiliak üreter	Retroperitoneal fibrozis
	Üreterosel	Gebelik
	Mesane divertikülü	Abdominal aort anevrizması
		Retroperitoneal hematom, ürinom, abse
		Maligniteler Genito-üriner ileri evre tümörleri (Prostat, mesane, serviks ve over kanserleri) Retroperitoneal tümörler (Lenfoma, sarkom, mezotelyoma, metastaz)

nuç olarak tübülointerstisyel fibrozun eşlik ettiği progresif tübülar atrofi gelişir. Bu arada kontralateral böbrek renal kan akışında, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) ve tek nefron fonksiyonunda adaptif değişikliklere uğrar ve tıkanma devam ettikçe kompansatuar hipertrofiye uğrar. Unilateral üreteral obstrüksiyonda renal kan akımı ile ilgili iyi tanımlanmış bir fazik yanıtın meydana geldiği bilinmektedir (9). İlk aşamada (0-1.5 saat), intrapelvik basınç artışına afferent arteriyolar dirençte, nitrik oksit/prostaglandin aracılı azalma eşlik eder. Bu da intratübüler basınçtaki büyük artışlara rağmen glomerüler filtrasyon hızının (GFR) normal değerlerin yaklaşık %80'inde tutulduğu ölçüde glomerüler kapiller basıncını yükseltir. Obstrüksiyondan yaklaşık 1.5-4 saat sonraki ikinci fazda, yüksek intratübüler basınç devam eder ancak tromboksan A2 ve endotelin gibi vazokonstriktör maddelere yanıt olarak afferent ve efferent

arteriolar vazokonstriksiyona sekonder renal kan akımı azalır. Böylece GFR, kontrol seviyelerinin yaklaşık %20'sine düşürülür. İlk 24 saatlik tıkanıklıktan sonraki üçüncü aşamada, renal kan akımındaki azalma derinleşir ve toplayıcı sistem basıncı azalır ancak normal seviyelere kıyasla %50 civarında yüksek kalır. Öte yandan tıkanıklık devam ettikçe renal lenfatikler sistemde de adaptif dilatasyon olur (8). Bu da intratübüler basıncı azaltarak GFR'nin korunmasına yardımcı olur ve nihayetinde böbrek hasarını sınırlar.

Üriner obstrüksiyon; sodyum, potasyum, hidrojen atılımı, idrar konsantrasyonu ve dilüsyon mekanizmaları üzerinde derin etkilere sahip olabilir (10). Henlenin çıkan kalın kolundan aktif sodyum reabsopsiyonu, iç meduller toplayıcı kanallardan üre geri akışı, vazopresin ve aquoporin su kanalları ile düzenlenen toplayıcı kanallların su geçirgenliği sayesinde oluşan hipertonik medüller intersitisyel gradiyent, normal idrarı konsantre etme yeteneği için gereklidir. Obstrüktif nefropati, bu mekanizmaların bir kısmını veya tamamını bozabilir ve idrar konsantrasyonunda eksikliklere yol açabilir. İntratübüler basınç artışı, GFR azalmasına ve ultrafiltratın tübüllerden geçiş süresinin artmasına neden olarak tübüler reabsorpsiyonun artması ile sonuçlanır. GFR ve kan akımındaki düşüş devam ederken, oluşan iskemi ve tübüler hasar kalıcı hale gelir. Potasyum ve hidrojen iyon ekskresyonunun da azalmasına neden olur. Tübüler idrar konsantrasyon mekanizması bozulur (11). Henlenin çıkan kolundaki sodyum reabsorbsiyonundaki azalma sonucu, renal medulladaki ozmotik gradiyent düşer ve toplayıcı kanallardaki vazopersine karşı oluşan hidroozmotik cevap azalır. Potasyum ve hidrojen iyon sekresyonunun da azalması, nefronun distal segmentindeki aldosterona olan cevabın azalması ile sonuçlanmaktadır. Bu mekanizmaların devamı böbrek fonksiyonlarının azalması sürecini etkiler. Eğer obstrüksiyon bilateral ise, bu süreçler sonunda kronik böbrek yetmezliği gelişmektedir.

Klinik

Obstrüksiyonun klinik özellikleri; yaşa, obstrüksiyonun yeri ve süresine bağlı olduğundan değişkenlik göstermektedir. Bilateral üreter obstrüksiyonu veya soliter böbrekte unilateral üreter obstrüksiyonunda, tıkanıklık komplet ise anüri ve akut böbrek yetmezliği kliniği; parsiyel ise idrar çıkışında dalgalanma ve zamanla tubüler hasar sonucu idrar konsantrasyon yeteneğinin bozulmasıyla poliüri kliniği görülebilmektedir. Akut komplet üst üriner sistem tıkanıklığında, toplayıcı sistem ve böbrek kapsül gerilmesine bağlı yan ağrısı kliniği ön planda olur. Parsiyel obstrüksiyonda ise ağrı daha nadir veya künt/minimaldir. Akut obstrüksiyonun nedeni genellikle üreter taşıdır. Şiddetli renal kolik ağrısına fizik muayenede kostvertebral açı hassasiyeti eşlik etmektedir. Taşa bağlı obstrüksiyonlarda makroskopik hematüri de görülebilmektedir. Daha yavaş seyirli ve künt yan ağrısı olup makroskopik hematürinin olduğu hastalarda, üst üriner sistem üroepitelyal tümörleri akılda tutulmalıdır (12). Obstrüktif üropati, üriner staza neden olduğundan, idrar yolu enfeksiyonu riskini arttırmaktadır. Özellikle supravezikal obs-

trüksiyonlarda taş ve buna bağlı staz enfeksiyona yol açmaktadır. Obstrükte sistemde üriner enfeksiyonun eradikasyonu zordur. Bu nedenle, tekrarlayan üriner enfeksiyon ve tedaviye dirençli kronik enfeksiyonlarda üriner obstrüksiyonun olabileceği akılda tutulmalıdır.

TANI

Obstrüktif üropatinin belirtileri; obstrüksiyonun düzeyine, şiddetine, akut-veya kronik, tek taraflı veya çift taraflı olup olmamasına ve obstrüksiyonun kısmi veya tam olup olmamasına bağlı olarak farklılıklar gösterebilmektedir. Bu nedenle ayrıntılı bir anamnez alınmalıdır.

Fizik Bakı

Ateş-septik görünüm, (özellikle pyonefroz durumunda), palpabl böbrek/böbrekler (hidronefroz varlığında), kostovertebtal açı hassasiyeti, üreter traselerinde hassasiyet, palpabl mesane (kronik mesane retansiyonunda).

İntravenöz Pyelografi (IVP), günümüzde nadiren kullanılmasına rağmen tıkanıklığın hem fonksiyonel hem de anatomik detaylarını göstermesi açısından oldukça değerli bir görüntüleme yöntemidir. Gebelerde, kontrast madde alerjisi ve böbrek yetmezliği olanlarda kullanılamaması gibi dezavantajları vardır. Akut üriner sistem obstrüksiyonunda yoğun bir nefrogram fazı, pyelogram fazında gecikme, toplayıcı sistemin genişlemesi ve forniks rüptürüne bağlı üriner ekstravazasyon görülebilmektedir (13). Kronik üreter obstrüksiyonlarında ise, tıkanıklığın olduğu bölgenin proksimalinde üreterde dilatasyon ve kıvrımlanma görülürken, böbrekte ise parankimal incelme ve kalisyel sistemde dilatasyon söz konusudur.

Ultrasonografi (USG); Üriner obstrüksiyon tanısında özellikle kontrast alerjisi, hamilelik ve böbrek yetmezliği varlığında başlangıç görüntülemesi olarak kullanılabilmektedir. Hastanın radyasyon ve kontrast maddenin nefrotoksik etkisine maruz kalmadan böbrek parankimi ve toplayıcı sistemi değerlendirilebilmektedir. Hidronefroz; ekojenik renal sinüs ile ayırılan ve parankim ile çevrili anekojen bir merkezi alan yaratan, dilate bir toplayıcı sistem olarak görünecektir. Obezite ve yoğun bağırsak gazı durumlarında değerlendirmede zorluk olabilir. Parapelvik kistlerin hidronefrozu taklit edebileceği ve bazı akut obstrüksiyonlarda pelvikalisyel sistemin dilate olmayabileceği akılda tutularak değerlendirme yapılmalıdır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT); akut yan ağrısında tercih edilecek görüntüleme yöntemidir. Üreter taşına bağlı akut obstrüksiyonlarda BT bulgusu olarak hidro-üreteronefroz, perirenal ve/veya periüreteral ödem/çizgilenme ve üreter duvar kalınlaşması görülebilir. Alerji ve böbrek yetmezliği açısından güvenle çekilen kontrastsız BT kolay ulaşılır, hızlı, doğruluğu yüksek ve kolay yorumlanabilir bir modalite olarak üriner obstrüksiyon durumlarında tercih edilebilir.

MRG Ürografi; üst üriner sistem obstrüksiyonu düşünülen, gebelik, kontrast alerjisi

ve böbrek yetmezliği gibi durumlarda tercih edilen, hidronefrozun varlığı ve seviyesini doğru bir şekilde gösterebilen bir görüntüleme yöntemidir. Nefrojenik sistemik fibroz riski nedeniyle böbrek yetmezliği olan hastalarda gadolinyum kontrast madde olarak kullanılmamalıdır. Üriner obstrüksiyonda günümüzde MRG ürografinin yeri olmasına ragmen, USG ve BT ilk ve daha sık tercih edilir.

Nükleer Sintigrafi, üriner sistem obstrüksiyon şüphesinde başvurulan kullanışlı yöntemdir. Statik tarama olan DMSA (Dimerkaptosuksinik asit) sintigrafi, split renal fonksiyonların doğru tahmininde ve renal skar gibi kortikal lezyonların saptanmasında faydalıdır. Obstrüksiyonun değerlendirilmesinde, daha çok dinamik tarama yöntemi olan MAG3 (Merkaptoasetil triglisin) sintigrafi tercih edilir. Radyofarmasötik ajan böbrek tübülleri tarafından alınıp idrara ekskrete edilir, obstrüksiyon olmayan böbrekten hızla mesaneye iner. Obstrüksiyon varlığında, radyofarmasötik aktivite böbrekte birikir. Bilgisayar tarafından oluşturulan klerens eğrileri ile rölatif renal fonksiyon ve obstrüksiyon değerlendirilir. Sintigrafinin tanısal doğruluğunu arttırmak için intravenöz diüretik (furosemid) uygulanarak diürez attırılır ve herhangi bir obstrüksiyon gösterilmiyorsa obstrüksiyonun mevcut olması pek olası değildir.

TEDAVİ

Üst üriner sistem obstrüksiyonlarında tedavi yaklaşımı; obstrüksiyonun nedenine, tek veya çift taraflı tutulum olup olmamasına, böbrek yetmezliği ve sepsis varlığı durumlarına bağlı olarak belirlenmektedir. Obstrüksiyona sepsis eklenmiş ise, bu bir ürolojik acil durumdur ve öncelikle double-J stent veya perkütan nefrostomi ile dekompresyon sağlanmalıdır. Dekompresyon, özellikle hiperkalemi ve aşırı sıvı yüklenmesi olan böbrek yetmezliğinde de endikedir. Üriner enfeksiyon yeteri kadar tedavi edildikten sonra ve/veya böbrek fonksiyonları optimum seviyeye geldikten sonra nedene yönelik tedavi planlanabilir. Üst üriner sistem obstrüksiyonu özel nedenlerinden gebelik hidronefrozu ve üreteropelvik bileşke darlığı konuları ile ilgili genel bir değerlendirme uygun olacaktır.

Gebelik Hidronefrozu

Gebelikte artmış progesteronun kasgevsetici etkileri ve üreterler de olan azalmış pesistaltizm nedeniyle üst üriner sistemde görülebilen dilatasyon, fizyolojik bir durum olarak görülür. Hemen hemen çoğu gebelikte bu durum ile karşılaşılır (%90). Gebelik hidronefrozu ise artmış progesteronun kas-gevşetici etkileri ve pelvis içerisinde genişleyen uterusun üreterlere yaptığı mekanik obstriksiyona bağlanmıştır (14). Daha çok ve belirgin olarak primigravidlerde, gestasyonun 20. haftasından itibaren ve üreterlerin iliak damarlarla ilişkisinden dolayı sağ tarafta görülmektedir (15). Ayrıca, uterusun daha çok sağa rotasyonu, dilate sağ over venlerinin linea terminalis seviyesinde üreteri çaprazlayarak vena kava inferior'a girmesi ve sigmoid kolonun sol üreteri koruyucu etkisinden dolayı, sağ taraf baskıya daha müsaittir. Dilatasyon doğumdan sonra hızla kaybolur ve postpartum 1. ayda %75 oranında kaybolur. Klinik önemi, ha-

milelik sırasında semptomatik bakteriüri ve asendan İYE insidansının yüksek olması ile olası ilişkisinden dolayıdır. Benzer şekilde, bu durum renal parankim tutulumu ve hipertansiyon ile ilişkili olabilir ve ayrıca hamilelik sırasında ağrının görüldüğü birçok vakanın olası bir nedeni olabilir.

Enfeksiyonun oluşmaması ve üreterlerin komplet obstrükte olmaması koşuluyla üst üriner sistemin fizyolojik olarak semptomsuz normal dilatasyonu, kendi başına klinik bir öneme sahip değildir ve çoğu zaman da klinik bu şekilde sessizdir. Ancak bazı hastalarda yan ağrısı, pyelonefrit veya böbrek yetmezliği gelişebilir. Bu durumlarda üriner USG yapıldığında, genelde kemik pelvis girişine kadar olan seviyede hidroüreteronefroz görülecektir. Semptomatik olan hastalarda üreteral baskıyı azaltmak amaçlı sol tarafa yatırılması, intravenöz hidrasyon ve klinik endikasyon halinde antibiyotik verilmesi gibi konservatif yöntemlere yanıt alınabilmektedir. Ancak, bu yöntemlerle yanıt alınamazsa üreteral J stent yerleştirilmesi veya perkütan nefrostomi uygulanması gerekebilmektedir.

Üreteropelvik Bileşke Darlığı (UPJD)

Konjenital UPJD, üreterin aperistaltik bir segmentinden kaynaklanır ve sonuç olarak idrarın renal pelvisten üretere doğru iletilmesi için etkili bir peristaltik dalga oluşturamaması ile sonuçlanır. Pediatrik ve erişkin yaşta farklı bir insidans gösterse de genel insidansı 1/1.500'dür (16). Histolojik olarak normal spiral kas liflerinin yerini longitudinal kas lifleri veya fibroz doku almıştır. Bu konjenital bir durum olsa da yetişkinliğe kadar belirginleşmeyebilir. Asemptomatik olabileceği veya İYE semptomları ile ortaya çıkabileceği gibi daha çok akut veya kronik olabilen yan ağrısı ile kendini göstermektedir. Gebelikte USG kullanımının artmasıyla, hidronefroz tanısı konan ve daha sonra UPJD'ye bağlı olduğu tespit edilen artan sayıda yenidoğan vardır. Müdahalede primer amaç, semptomları hafifletmek ve böbrek fonksiyonunu korumak veya iyileştirmektir. Anderson ve Hynes tarafından tarif edilen geleneksel yöntem olan üreterin dinamik segmentinin rezeksiyonunu içeren açık dismembered pyeloplasti altın standarttır. Ancak laparoskopik pyeloplasti, açık pyeloplasti ile karşılaştırılabilir sonuçlar vermesi, operatif morbidite ve hastane yatış süresinde önemli bir azalma ve daha ulaşılabilir olması ile artık birçok merkezde tercih edilen cerrahi seçenektir. Minimal invaziv teknik ile müdahale arayışı, antegrad veya retrograd endopyelotomi, balon dilatasyonu gibi UPJD'nin endoürolojik tedavi yöntemlerinin gelişmesine yol açmıştı. Ancak değişen başarı oranları ve yüksek nüks oranları nedeniyle tedavide çok az yeri vardır. Asemptomatik UPJD'de, böbrek fonksiyonu bozulmamışsa ve komplikasyon yoksa seri renografi ile konservatif tedavi uygun olabilir. UPJD'de üriner staz taş oluşumuna neden olabilir ve enfeksiyon, acil dekompresyon gerekliliğini hızlandırabilir. Tanı almamış UPJD, taş ve/veya enfeksiyona sahip olabilen zayıf/non-fonksiyonlu bir böbreğe neden olabilir. Bu durumlarda en iyi seçenek nefrektomi olabilir. Genellikle renografide etkilenen taraftaki böbreğin fonksiyonu, global fonksiyonun %10'undan az olarak sonuçlanırsa, nefrektomi düşünülebilir.

Alt Üriner Sistem Obstrüksiyonları

Alt üriner sistem, böbreklerde üretilen idrarın üreterler aracılığıyla depolanmak ve atılmak üzere iletildiği mesane ve uretradan oluşan bir kanal sistemidir. Alt üriner sistem obstrüksiyonu kavramı ise, üreter orifislerinin aşağısındaki obstrüksiyonları ifade etmektedir. Mesane boynu, prostat ve üretranın herhangi bir düzeyindeki intrensek veya ekstrensek nedenlere bağlı olarak oluşan obstrüksiyonları kapsamaktadır. Alt üriner sistem obstrüksiyonları, akut veya kronik obstüksiyonlar diye 2 alt başlıkta incelenebilmektedir.

1. Akut alt üriner sistem obstrüksiyonları

Akut alt üriner sistem obstrüksiyonları nadir gözlenen bir durum olmasına rağmen, genellikle ağrılı idrar retansiyonu ile kendini göstermektedir. Alt üriner sistemin diğer semptomları da klinik tabloya eşlik edebilmektedir. 50 yaş ve üzerindeki erkeklerde akut üriner retansiyonun en sık gözlenen sebebi, genellikle benign prostat büyümesi iken; 50 yaşın altındaki erkeklerde en sık sebep, üretra darlığı veya nörojen mesane'dir (1). Nörolojik nedenlerin etiyolojik sebep olarak düşünüldüğü hastalarda, perianal his ve anal tonusun değerlendirilmesi, ürodinamik çalışmalar ve gerekli durumlarda da nörolojik konsültasyon gibi tam bir nörolojik inceleme yapılmalıdır.

Akut alt üriner sistem obstrüksiyonunun tedavisi, mesaneye üretral veya suprapubik yolla bir kateterin yerleştirilerek semptomatik rahatlama sağlanmasıdır. Hastanın üriner obstrüksiyonu giderildikten sonra, etiyolojik nedene yönelik kapsamlı inceleme yapılmalıdır. Ayrıca, mesaneden drene edilen rezidüel idrar miktarının bilinmesi, daha sonraki tedavilerin planlanmasında yol gösterici olabilmektedir.

2. Alt üriner sistemin kronik obstrüksiyonları

Alt üriner sistemin kronik obstrüksiyonları; trabekülasyon, sakkül, divertikül oluşumu, mesane duvarı kalınlaşması gibi mesane içerisinde bir takım değişikliklere yol açabilmektedir. Obstrüksiyonun kronikleşmesi, eninde sonunda düşük basınçlı bir durum oluşturan detrüsör kasında dekompansasyona neden olmaktadır. Detrüsör dekompansasyonunun sonucu olarak, üst üriner sistemde dilatasyon ve hidronefroz meydana gelmekte ve sonradan da böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilmektedir. Sonuç olarak, alt üriner sistemin kronik obstrüksiyonu tedavi edilmez ise yaşamı tehdit edebilecek bir boyuta ulaşabilmektedir. Alt üriner sistem obstrüksiyonlarının çoğu intrensek nedenlerden olan mesane çıkım obstrüksiyonu (BOO) nedeniyledir. Mesane çıkım obstrüksiyonu; erkeklerde benign prostatik büyüme (BPE), prostat kanseri, üretra darlığı, mesane taşı, kullanılan ilaçlar gibi nedenlerle meydana gelebilmektedir (17). BOO'nun BPE dışındaki nedenleri nispeten daha nadir olarak alt üriner sistem obstrüksiyonuna sebep olmaktadır. Histolojik olarak BPE, prostatın periüretral ve transizyonel zonlarındaki stromal ve epitelyal yapıların değişken bir proliferatif sürecini temsil etmektedir (18). BPE'li erkeklerdeki BOO'nun patofizyolojisi, büyüyen prostat dokusunun mesane boynu ve üretraya yapmış olduğu fiziksel

obstrüksiyon (statik, mekanik, anatomik komponent) ve/veya düz kas tonusundaki artış ile oluşan dinamik (fizyolojik-fonksiyonel) komponent nedeniyle oluşmaktadır (19, 20). BOO'ya sekonder olarak oluşabilen kronik üriner retansiyon, "işeme sonrası palpe edilebilen veya perküzyonla saptanan ağrısız mesane" olarak tanımlanmaktadır ve 300 ml'den daha fazla olan anlamlı miktarda rezidüel idrarın kaldığı anlamına gelmektedir (21). Kronik üriner retansiyon, nispeten sık karşılaşılmayan bir bulgu olmasına rağmen, ilerleyen yaşla, alt üriner sistem semptomlarının ciddiliği ve prostatın hacmi ile görülme sıklığı doğru orantılı bir artış gösterebilmektedir (22).

Alt üriner sistem obstrüksiyonlarının kadınlardaki ekstrensek en önemli nedenlerden birisi vajen ön duvarının prolapsusu'dur (sistosel). Sistosel, vajen ön duvarının ve üzerini örten mesane tabanının patolojik çökmesi (desensusu) olarak tanımlanmaktadır. Vajen ön duvarı prolapsusunun etiyolojisi muhtemelen multifaktöriyel'dir. Normal koşullarda destek sağlayan bağ dokularının ve/veya pelvik kasların yetersizliği veya hasarının bir neticesi olarak oluşmaktadır. Nitti ve ark.'ları, kadınlarda sistoselin mesane çıkım obstrüksiyonunun ve inkomplet mesane boşaltımının önemli bir nedeni olduğunu göstermişlerdir (23). Alt üriner sistem obstrüksiyonlarının fizyolojik nedenlerinden en önemlisi, Diyabetes Mellitus'tur. Diyabetik sistopati (DC); bozulmuş mesane duyusunun, azalmış detrüsör kontraktilitesinin, artmış işeme sonrası rezidüel hacmin ve ciddi olgulardaki detrüsör arefleksisinin genel adıdır (24). İşeme disfonksiyonu ve idrar retansiyonu, işeme yoluyla bakterilerin üriner sistemden temizlenmesinin azalmasına yol açabilmektedir ve bu nedenle de diyabetik hastalar İYE'lere yatkın hale gelebilmektedirler. Diyabetli hastalarda gözlenen otonomik nöropatinin ve diyabetik sistopati'nin fizyopatolojik nedeni olduğu düşünülmektedir (24, 25, 26, 27). Diyabetik sistopatinin, oksidatif stres ve hipergliseminin neden olduğu poliüriye ikincil olarak, detrüsör kası ile üretra'daki otonom sinirlerde ve ürotelyumdaki değişiklikleri içeren birden fazla faktöre bağlı bir etiyoloji nedeniyle olduğu kabul edilmektedir.

Alt üriner sistem obstrüksiyonlarının fizyolojik nedenlerinden birisi de **Disfonksiyonel işeme**'dir. Disfonksiyonel işeme, nörolojik olarak normal olan kişilerde işeme sırasında periüretral çizgili kasların veya levator kaslarının aralıklı olarak istemsiz bir şekilde kasılması nedeniyle oluşan, aralıklı ve/veya dalgalı akış hızı ile karakterizedir. Yetişkin kişilerdeki disfonksiyonel işemenin prevalansı bilinmemektedir. Jorgensen ve ark.'ları, bu hastalara ürodinamik değerlendirme yaptıklarında, disfonksiyonel işeme pevalansını %0,5 olarak bulduklarını bildirmişlerdir (29). Groutz ve ark.'ları, 1,015 yetişkinin videoürodinamisini geriye dönük olarak gözden geçirdiklerinde, %2'sinin disfonksiyonel işeme bulgularına sahip olduklarını saptamışlar (30). Groutz çalışma grubunun çocuklarda yaptıkları disfonksiyonel işeme çalışmasında ise, bu oranların çok daha fazla olduğu bildirilmiştir. Çocukların büyüdükçe işeme davranışlarını öğrenebildiklerini, disfonksiyonel işeme davranışlarını değiştiremeyenlerin ise bu durumu yetişkin döneme taşıdıkla-

rı veya yetişkin dönemde öğrendikleri ileri sürülmüştür (31, 32).

Alt üriner sistem obstrüksiyonunun önemli nedenlerinden birisi de nörolojik hastalıklardır. Suprasakral ve pons düzeyinin altında omurilik yaralanması olan kişilerde, aşırı mesane aktivitesi ve eksternal üriner sfinkterin istemsiz kasılmaları gelişmektedir. Detrüsör-eksternal sfinkter dissinerjisi (DESD) olarak adlandırılan bu durumlar; koordineli işemenin kaybına, mesane depolama basınçlarında yükselmeye, sekonder olarak vezikoüreteral reflü'ye, mesanenin tam olarak boşalamamasına, bakteriüri'ye ve tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarına yol açabilmektedir (33).

Posterior uretral valv (PUV): Erkek bebeklerde posterior üretranın konjenital bir tıkanıklığı olan PUV (34, 35), yaklaşık olarak 1/5000-8000 doğum insidansı ile üriner sistem obstrüksiyonunun yaygın bir nedenidir. Prenatal olarak saptanan tüm hidronefrozların yaklaşık olarak %10'unu oluşturabilmektedir (36–38). PUV; iki taraflı böbrek hasarına, böbrek yetmezliğine ve hatta ölüme neden olabilmektedir. Çocuklarda böbrek yetmezliğinin nedenlerinden birisi olan PUV, tipik olarak prenatal ultrasonografi ile tespit edilebilmekte ve doğum sonrası tanı kesinleştirilmektedir. PUV'lu fetüslerde kalın trabeküle mesane duvarı ve mesane boynundaki anahtar deliği (key hole) bulgusu olan bilateral hidroüreter/hidronefroz saptanmaktadır. İdrar geçişini engelleyen "valvlerin" veya "membranların" varlığını göstermek için voiding sistoüretrografi (VCUG) ve/veya sistoskopik değerlendirme kullanılmaktadır. Mesaneye kateter yerleştirmek hemen rahatlama sağlasa da, kalıcı bir düzelme elde etmek için endoskopik ablasyon yapılabilmektedir (2).

Alt Üriner Sistem Obstrüksiyonlarının Patofizyolojisi

Obstrüksiyona ilk yanıt olarak, obstrüksiyonun proksimalindeki dokuların elastikiyeti artarak dilatasyon, kapasite artışı meydana gelmektedir. Obstrüksiyonun devam etmesi ile düz kaslarda hipertrofi meydana gelmektedir. Bunun sonucu olarak, mesanede trabekülasyonlar artmaktadır, selül, sakkül ve divertiküller meydana gelmektedir (18). Bu dönem, obstrüktif üropatinin dekompansasyon dönemine girdiğinin göstergesidir. Mesanede trabekülasyonların artması ile intramural üreter kısmına dolan mesanenin su basıncının yapmış olduğu anti-reflüksing etkide bir azalma meydana gelmektedir ve reflü oluşmaktadır. Obstrüktif üropatiye geç dönem yanıt ise, düz kas atrofisi ve bağ dokusu artışıdır (Dekompansasyon dönemi). Bu dönemde, üreterlerde kalıcı dilatasyonlar, kingleşmeler ve tortuosite meydana gelmektedir.

Alt üriner sistem obstrüksiyonlarının böbrek üzerine olan etkileri

Hidroüreter'e karşılık olarak, böbreklerde üretilen idrarın drenajı da bozulduğundan böbreklerde idrar stazına bağlı olarak öncelikle hidronefroz meydana gelmektedir. Daha sonra artan intrarenal basınç nedeniyle idrarın kalikslere, intrarenal venlere ve lenfatiklere kaçmasına bağlı olarak glomerüler filtrasyon oranlarında azalma olmaktadır. Sonuçta, basınç atrofisine ne-

deniyle parankimal atrofi ve bağ dokusu artışı meydana gelmektedir (Nonfonksiyone atrofik böbrek) (8,9).

Klinik

Obstrüktif üropatinin belirtileri genellikle spesifik değildir. Obstrüksiyonun düzeyine, şiddetine, akut-veya kronik, tek taraflı veya çift taraflı olup olmamasına ve obstrüksiyonun kısmi veya tam olup olmamasına bağlı olarak farklılıklar gösterebilmektedir. Bu nedenle, klinik semptomlar; bel ağrısı, alt üriner sistem semptomları, ateş, idrar retansiyonu ve azotemi ile kendini belli eden bozulmuş böbrek fonksiyonu bulgularını da kapsayabilmektedir (6, 8, 11). Alt üriner sistemin kronik obstrüksiyonuna sahip olan hastalar; sık idrara çıkma, noktüri, sıkışma hissi, inkontinans, yineleyen üriner sistem enfeksiyonları, idrar akım hızında azalma, kesik kesik işeme, idrar yaparken bekleme, tam boşaltamama hissi ve suprapubik bölgede rahatsızlık hissi gibi alt üriner sistem semptomları ile başvurabilmektedir. Nadiren ise, ilk başvuru semptomu; palpabl, ağrısız kronik mesane retansiyonunun bulunduğu bir böbrek yetmezliği olabilmektedir (azotemi bulguları).

TANI

Hastanın ayrıntılı muayenesi, obstrüksiyonun nedeni hakkında birçok ipucu verebilmektedir. Erkeklerde parmakla rektal muayene, kadınlarda ise ürojinekolojik muayene yapılmalıdır. İşeme sonrası rezidüel idrarın ölçümü, idrar tahlili, idrar kültürü yapılmalıdır. Akut ve kronik idrar retansiyonu olanlarda üre, kreatinin ve elektrolitlerin ölçümü, böbrek bozukluğunun değerlendirilmesinin bir parçasıdır.

Ultrasonografi

Üriner sistem ultrasonografisi, böbrek yetmezliği olan hastalarda hidronefrozun olup olmadığını ve böbrek parankimini değerlendirmek için (ekojenite, parankim kalınlığı gibi) yararlı olmaktadır.

Fleksibl Sistoskopi

Alt üriner sistem obstrüksiyonu olan bir hastada, üretral kateter yerleştirilemiyorsa fleksibl sistoskop ile üretro-sistoskopi yararlı olabilmektedir (üretral striktür veya diğer anatomik anormallikleri ortaya koyma açısından). Yine, belirgin bir hematüri varlığında intravezikal lezyonları ekarte etmek için de öğütlenmektedir.

Üriner akım oranları (Üroflowmetri)

Mesane çıkım obstrüksiyonu olup olmadığını değerlendirmek için maksimum akım hızı oranları ve işeme örnekleri ortaya konulmalıdır. Akım trasesinin şekli, obstrüksiyonun nedeni hakkında bir fikir verebilmektedir. Düz, uzamış bir akım trasesi, üretral darlığı işaret edebilmektedir. Akım oranları, işenen miktara bağlı olduğundan çok az veya çok fazla işenen miktarlarda detrüsör, etkisiz olarak kasılabilmekte ve yanıltıcı bir okuma elde edilebilmektedir. Akım trasesinin doğru olarak yorumlanabilmesi için işenen miktar en az 150 ml olmalıdır. Maksimum akım hızı >15 ml/sn ise, büyük olasılıkla obstrüksiyon yoktur denilebilmektedir. Maksimum akım hızı < 10 ml/sn ise, nörojenik bir nedenin

düşünülmediği durumlarda obstrüksiyon bulunmaktadır. Maksimum akım hızı 10-15 ml/sn ise, obstrüksiyonun olup olmadığı şüphelidir. Düşük bir akım hızı, detrüsör yetersizliğinin bir göstergesi olabilir ve herhangi bir ürolojik müdahale öncesinde ürodinamik değerlendirme önemli olabilmektedir.

Basınç akım Çalışmaları

Basınç akım çalışmaları, mesane ve üretra fonksiyonlarının objektif olarak değerlendirilmesini (floroskopili veya floroskopisiz olarak). Basınç akım çalışmasının sonuçları sıkça kullanılan Abrams-Griffiths nomogramı'na göre "obstrükte, nonobstrükte veya şüpheli" diye sınıflandırılmaktadır. Basınç akım çalışmasının bulguları, hastaya BPE nedeniyle bir cerrahi müdahalenin gerekli olup olmadığı hakkında bir karar vermeye yardımcı olabilmektedir.

TEDAVİ

Obstrüksiyonun başlangıç tedavisi, üretral veya suprapubik yolla hemen kateter takılması ile mesaneyi boşaltmaktır. Obstrüksiyonun nedeni olarak benign prostat büyümesi ön planda düşünülüyorsa alfa 1a-bloker tedavisi başlamak ve 3 ila 5 gün sonra kateteri çekerek obstrüksiyonun giderilip giderilmediği gözlenmelidir.

Ameliyat sonrası akut üriner obstrüksiyon gelişen hastaların bir kısmında ise, obstrüksiyonu kanıtlamak için ürodinamik çalışmalara gereksinim duyulabilmektedir. Bu hasta grubunda, çoğu zaman konservatif tedavi uygun olmaktadır. Uzun süredir alt üriner sistem semptomları olan ve akut alt üriner sistem retansiyonu gelişen hasta grubunda ise, TUR-P gibi mesane çıkım obstrüksiyonu cerrahileri hastaya sunulmalıdır. 50 yaşından küçük erkeklerde ise alt üriner sistem obstrüksiyonunun diğer nedenleri akla getirilmelidir. Bu hasta grubunda ürodinamik çalışmalar düşünülmelidir. Bazı erkeklerde sistoskopi ile mesane boynu yüksekliği veya daralmış mesane boynu saptanabilmektedir. Alfa 1a-blokerleri ile tedavi veya anestezi altında mesane boynu insizyonu (BNI) veya transüretral yolla prostatın insizyonu (TUIP), hastaların semptomlarını geriletebilmektedir.

Üretra darlığından şüphelenilen erkeklerde anestezi altında yapılan üretro-sistoskopi ile striktür ortaya konulabilmekte ve aynı seansta "Internal Uretrotomi" yapılabilmektedir. Üretra darlığı olan hastaların yaklaşık olarak %50'sinde darlık nüks etmektedir ve daha ileri tedaviler gerekebilmektedir (tekrarlayan üretrotomiler, hastanın kendi kendine aralıklı dilatasyon yapması veya üretroplasti gibi rekonstruktif cerrahiler). Disfonksiyonel işeme'de tedavinin amacı, hastanın normal işeme işlevine dönüşünü kolaylaştırmaktır. Bu nedenle, davranışsal, bilişsel ve farmakolojik terapiler birlikte kullanılmaktadır. Disfonksiyonel işemeye sahip kadınların %42'sinde tekrarlayan İYE'ler meydana gelebilmektedir (30). Minardi ve ark.'ları, hem disfonksiyonel işemesi hem de tekrarlayan İYE'leri olan kadınlarda, pelvik taban fizyoterapisinin İYE'lerin nüks oranlarını önemli ölçüde azaltabildiğini göstermiştir (39).

Nörojen mesaneli hastalarda, intravezikal basınçları düşürmek ve mesanenin tam

olarak boşalmasını sağlamak için antikolinerjik/beta 3 agonist'ler ve temiz aralıklı kateterizasyon (CIC) kombine olarak kullanılmaktadır (33). Antikolinerjik ilaçları / beta3 agonist'leri tolere edemeyen veya etkin bir şekilde kateterizasyon yapamayanlar (örneğin, kuadriplejik veya uyumsuz hastalar) için alternatif tedavilere ihtiyaç duyulabilmektedir (Eksternal sfinktere botulinum toksin A'nın enjeksiyonu ve dirençli olgularda da üriner diversiyon gibi) (40-42).

KAYNAKLAR

1. Tang X, Lieske JC. Acute and chronic kidney injury in nephrolithiasis. Curr Opin Nephrol Hypertens.2014; 23(4): 385-90.
2. Jain S, Chen F. Developmental pathology of congenital kidney and urinary tract anomalies. Clinical Kidney Journal, 2019; 12(3): 382–399.
3. Humphreys BD, Lin SL, Kobayashi A et al. Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis. Am J Pathol 2010; 176: 85–97.
4. LeBleu VS, Taduri G, O'Connell J et al. Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis. Nat Med 2013; 19: 1047–1053.
5. Chevalier RL, Klahr S. Therapeutic approaches in obstructive uropathy. Semin Nephrol. 1998 Nov; 18(6):652- 8.
6. Lucarelli G, Ditonno P, Bettocchi C, et. al. Delayed relief of ureteral obstruction is implicated in the long-term development of renal damage and arterial hypertension in patients with unilateral ureteral injury. J Urol. 2013; 189(3): 960-965.
7. Linton KD, Hall J. Obstruction of the upper and lower urinary tract. Renal and Urological Surgery, 2013; 346-53.
8. Docherty NG, Fitzpatrick JM. Upper Urinary Tract Obstruction. The Scientific Basis of Urology. 3rd Edition, Mundy AR, Fitzpatrick JM, Neal DE, George NJR eds. CRC Press, 2010: 103-112.
9. Gulmi FA, Felsen D. Pathophysiology of Urinary Tract Obstruction. Smith's Textbook of Endourology, Third Edition. Edited by Arthur D. Smith, Gopal H. Badlani, Glenn M. Preminger, Louis R. Kavoussi. Blackwell Publishing Ltd., 2012: 95-119.
10. Singh I, Strandhoy JW, Assimos DG. Pathophysiology of Urinary Tract Obstruction. Campbell-Walsh Urology. 10th Edition, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA eds. WB Saunders Co, Vol 2, 2012: 1087-1189.
11. Küpeli S, Küpeli B. Üriner Obstrüksiyonlar. Temel Üroloji, Dördüncü Baskı. ed. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Güneş Tıp Kitabevleri, 2011: 301-319.
12. Iyasere DO, Xu DG, Harris DK. Urinary tract obstruction. British Journal of Hospital Medicine, 2012; 73(12): 696-700.
13. Hall J, Linton KD. Obstruction of the upper and lower urinary tract. Surgery (Oxford), 26(5), 197-202.
14. Roberts JA. Hydronephrosis of pregnancy. Urology, 1976; 3(1):1-4.
15. Rasmussen PE, Nielsen FR. Hydronephrosis during pregnancy: a literature survey. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 1998; 27(3): 249-259.
16. Khan F, Ahmed K, Lee N, Challacombe B, Khan MS, Dasgupta P. Management of ureteropelvic junction obstruction in adults. Nature reviews Urology.2014; 11(11): 629-38.
17. Hickling DR, Sun T,Wu X. Anatomy and Physiology of the Urinary Tract: Relation to Host Defense and Microbial Infection. Microbiol Spectr. 2015; 3(4): 1-29.
18. Lepor H. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia in the aging male population. Rev Urol. 2005; 7(Suppl 4):S3-S12.
19. Nitti VW, Kim Y, Combs AJ. Correlation of the AUA symptom index with urodynamics in patients with suspected benign prostatic hyperplasia. Neurourol Urodyn. 1994; 13: 521-527.
20. Barry MJ, Cockett AT, Holtgrewe HL, McConnell JD, Sihelnik SA, Winfield HN. Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. J Urol. 1993; 150:351-358.
21. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et. al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. Urology. 2003; 61: 37-49.
22. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, et. al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. J Urol. 1997; 158: 481-487.
23. Nitti VW, TU LM, Gitlin J. Diagnosing bladder outlet obstruction in women. J Urol. 1999; 161: 1535-1540.
24. Frimodt-Møller C. Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders. Ann Intern Med. 1980; 92: 318-321.
25. Yoshimura N, Chancellor MB, Andersson KE, Christ GJ. Recent advances in understanding the biology of diabetes-associated bladder complications and novel therapy. BJU Int. 2005; 95: 733- 738.

26. Daneshgari F, Liu G, Birder L, Hanna-Mitchell AT, Chacko S. Diabetic bladder dysfunction: current translational knowledge. J Urol. 2009; 182(6 Suppl): S18-26.

27. Rosen DA, Hung CS, Kline KA, Hultgren SJ. Streptozocin-induced diabetic mouse model of urinary tract infection. Infect Immun. 2008; 76: 4290-4298.

28. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et. al. An International Urogynecological Association (IUGA)/ International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Neurourol Urodyn. 2010; 29: 4-20.

29. Jørgensen TM, Djurhuus JC, Schrøder HD. Idiopathic detrusor sphincter dyssynergia in neurologically normal patients with voiding abnormalities. Eur Urol. 1982; 8: 107-110.

30. Groutz A, Blaivas JG, Pies C, Sassone AM. Learned voiding dysfunction (non- neurogenic, neurogenic bladder) among adults. Neurourol Urodyn. 2001; 20: 259-268.

31. Pannek J, Einig EM, Einig W. Clinical management of bladder dysfunction caused by sexual abuse. Urol Int. 2009; 82: 420-425.

32. Wood SK, Baez MA, Bhatnagar S, Valentino RJ. Social stress-induced bladder dysfunction: potential role of corticotropin-releasing factor. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009; 296: R1671-1678.

33. Ahmed HU, Shergill IS, Arya M, Shah PJ. Management of detrusor-external sphincter dyssynergia. Nat Clin Pract Urol. 2006; 3: 368-380.

34. Krishnan A, de Souza A, Konijeti R et al. The anatomy and embryology of posterior urethral valves. J Urol 2006; 175: 1214-1220.

35. Hodges SJ, Patel B, McLorie G et al. Posterior urethral valves. Scientific World Journal 2009; 9: 1119-1126.

36. Lopez Pereira P, Martinez Urrutia MJ, Jaureguizar E. Initial and long-term management of posterior urethral valves. World J Urol. 2004; 22: 418-424.

37. Yohannes P, Hanna M. Current trends in the management of posterior urethral valves in the pediatric population. Urology. 2002; 60: 947-953.

38. Agarwal S. Urethral valves. BJU Int. 1999; 84: 570-578.

39. Minardi D, d'Anzeo G, Parri G. The role of uroflowmetry biofeedback and biofeedback training of the pelvic floor muscles in the treatment of recurrent urinary tract infections in women with dysfunctional voiding: a randomized controlled prospective study. Urology. 2010; 75: 1299-1304.

40. Kim YH, Kattan MW, Boone TB. Bladder leak point pressure: the measure for sphincterotomy success in spinal cord injured patients with external detrusor-sphincter dyssynergia. J Urol. 1998; 159: 493-497.

41. Abdul-Rahman A, Ismail S, Hamid R, Shah J. A 20-year follow-up of the mesh wallstent in the treatment of detrusor external sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury. BJU Int. 2010; 106: 1510-1513.

42. Chen SL, Bih LI, Huang YH, Tsai SJ, Lin TB, Kao YL. Effect of single botulinum toxin A injection to the external urethral sphincter for treating detrusor external sphincter dyssynergia in spinal cord injury. J Rehabil Med. 2008; 40: 744-748.

KISIM 2

ÜROLOJİK ACİLLER

Akut Skrotum

Seyfettin ÇİFTÇİ, Mustafa Melih ÇULHA

11 Bölüm

Akut skrotum ürolojik acil bir hastalık olup, testis ve skrotal kesenin kızarıklık ve şişlik ile kendini belli eden, ağrılı patolojik durumlarını tanımlar. Akut skrotumun ayırıcı tanısında değerlendirilmesi gereken patolojiler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Her ne kadar bu sebepler arasında ayırıcı tanı zaman zaman zor olsa da, doğru bir anamnez, ayrıntılı bir fizik muayene ile uygun laboratuvar ve görüntüleme teknikleri doğru tanıya ulaşmayı sağlar. Akut skrotumlu bir hastada değerlendirme, anamnez ile başlar. Semptomların başlangıç süresi, ağrının şiddeti ve seyri sorgulanır. Hasta anamnez alınamayacak kadar küçük çocuk ise, bilgiler anne-babadan alınır. Hastanın eşlik eden başka semptomları veya sistemik hastalığının olup olmadığı sorgulanır. Ardından fizik muayeneye geçilir. Fizik muayene skrotumun inspeksiyonu ile başlar. Kısa bir sistemik muayene mutlaka yapılmalıdır. Etkilenen testisin konumu, boyutu, kıvamı ve hassasiyet derecesi karşı testisle karşılaştırmalı olarak yapılır ve not edilir. Testis ve epididim ayrı ayrı muayene edilir. Ardından inguinal kanal ve batın muayenesi yapılır ve kremaster refleksin olup olmadığı test edilir. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinden en önemlisi ve hızlı tanı koyma aracı olarak Doppler ultrasonografi tercih edilir. Doppler ultrasonografi, günümüzde testisin perfüzyonunu en iyi gösteren, kolay ulaşılan ve en ucuz görüntüleme yöntemidir. Laboratuvar tetkikleri arasında testis torsiyonu tanısı koyduracak veya dışlayacak herhangi bir test olmamasına rağmen tam kan sayımı ve C-reaktif protein

Tablo 1. Akut skrotumun ayırıcı tanısı

Spermatik kordun torsiyonu
Apendiks testis/epididim torsiyonu
Enfeksiyonlar (Epididimit, Epididimo-orşit, abse, Fournier gangreni)
İnkarsere veya strangule inguinal herniler
Hidrosel/Komunikan hidrosel/Kord hidroseli
Travma
İnflamatuar vaskülitler (Henoch-Schönlein purpurası)
İdiyopatik skrotal ödem
Tümör
Spermatosel
Varikosel

bakılması faydalıdır. Ayrıca idrar analizi de üriner sistem enfeksiyonunu dışlamak açısından mutlaka istenmelidir.

Akut skrotuma sebep olan patolojiler arasında testis torsiyonu, gerçek bir akut skrotal patoloji olup, testis fonksiyon kaybı ihtimali nedeni ile acil cerrahi müdahale gerektirdiğinden tüm olgularda testis torsiyonu mutlaka dışlanmalıdır. Testis torsiyonu tüm akut skrotal patolojilerin yaklaşık % 25'ini oluşturur. Yapılan tüm değerlendirme ve testlerin tamamı acil eksplorasyon ihtiyacı olan bu % 25'lik hasta grubunu ortaya çıkarmak ve hızlıca tedavi etmek içindir. İnsidansı yılda 4000 erkekte 1'dir. Yenidoğan ve adölesan dönem başta olmak üzere her yaşta görülebilir.

1. TESTİS TORSİYONU

Testis torsiyonu, testisin çevresi etrafında dönmesi sonucu spermatik kordun kıvrılması ve spermatik venlerin oklüzyonuna bağlı olarak testiste meydana gelen ödem, venöz dönüşte bozukluk ve arteryal akımın kaybolması ile karakterize tablodur. Venöz dönüş bozulunca, testiste ödem meydana gelir ve arteryal kan akımı da bozulur. Üç farklı torsiyon vardır;

a) Ekstravajinal Torsiyon: Sıklıkla doğumdan sonraki ilk 30 günde olur ve tunika vajinalis de olaya eşlik eder. Genellikle inguinal kanal seviyesinden gelişir. İntrauterin dönemde gelişirse testis kaybına neden olur. İntrauterin olgularda testis serttir. Etkilenen testis hassas değildir ve skrotum cildine fiksedir. Bu olgularda acil cerrahi müdahale gerekmez. Karşı testisin fiksasyonu ise tartışmalıdır çünkü torsiyon ekstravajinaldir ve bu olgularda testis fiksasyonunu sağlayan yapılarda defekt (bell clapper deformitesi) görülmez.

b) İntravajinal Torsiyon: Pubertal dönemde görülen torsiyondur. Torsiyon tunika vajinalisin spermatik korda yapıştığı yerin distalinde geliştiği için tunika vajinalis olaya katılmaz. Tunika vajinalisin spermatik korda daha proksimalden yapışması testisin hareketi için daha geniş bir alan oluşturması ve testise oblik yapışan kremaster kasların predispozan sebepler olduğu bilinmektedir. Sağ testis saat yönünde, sol testis ise saat yönünün tersine doğru torsiyone olur (iki testis de içe doğru torsiyone olur). Bu nedenle manuel detorsiyon yapılmak istendiğinde her iki testis de dışa doğru detorsiyone edilmelidir.

Tunika vajinalisin parietal ve visseral yaprakları arasında normalde bulunan boşluğun kordun proksimaline doğru uzaması (Çan tokmağı (Bell-Clapper) deformitesi) tunikal boşlukta hareketli bir testise yol açacağından torsiyon için predispozan bir faktör olarak kabul edilir.

c) Testis Eklerinin Torsiyonu (Hydatid Torsiyon): Appendiks testis embriyolojik yaşamda paramezonefrik (Müller) kanalların, appendiks epididimis ise mezonefrik kanalların intrauterin dönemde gerilemelerinin ardından testis ve epididimin üst kısmında kalan doku artıklarıdır. Hydatid torsiyon testis veya epididimde bulunan bu embriyolojik kalıntıların torsiyonunu tanımlar. Ayırıcı tanıda en önemli bulgulardan biri fizik muayenede sadece testisin üst

polünde hassasiyet olmasıdır. Transillüminasyonda testis üst polünde mavi nokta işareti (blue dot sign) karakteristiktir. Semptomları testis torsiyonunun semptomlarına çok benzediği için ayırıcı tanı zorlaşır. İstirahat, analjezik ve antiödem tedavisi ile semptomlar 5-7 günde kaybolur.

Olguların %25'i perinatal dönemde görülür ve bunların da %11-21'i bilateraldir. Bu olguların çok büyük bölümünde, torsiyon pubertal dönemdekinin aksine ekstravajinaldir. Testis torsiyonunun erken evresinde kıvrılan spermatik kord fizik muayenede palpe edilebilir ancak ilerleyen zamanlarda ödem ve şişliğe bağlı olarak palpe edilmesi zor hale gelir. Fizik muayene torsiyon ile enfeksiyon ayrımını net yapamayabilir. Fizik muayenede çoğunlukla testis, kıvrılma sonucu kısalan spermatik kord nedeni ile yüksek skrotal pozisyondadır ve kremaster refleks görülmez. Fizik muayenede kremaster refleksin olmaması testis torsiyonu lehine önemli bir bulgudur. Ayrıca testisin elevasyonu ile ağrının artması veya azalmaması (Prehn belirtisi) torsiyon lehinedir. Testisin üst polüne yakın küçük mavi renk değişikliği (blue dot sign) apendiks testis torsiyon olgularının %10-23'ünde görülür. Torsiyonda testisin tamamı hassas iken, epididimitte sadece epididim, apendiks testis torsiyonunda ise sadece testisin üst polü hassastır. Torsiyon varlığında, epididimit/epididimo-orşitte görülen dizüri gibi irritatif yakınmalar görülmez ve laboratuvar testlerinde idrar ve kan tahlilleri normal sınırlardadır. Torsiyonun ileri dönemlerinde kan tahlilinde inflamasyona sekonder lökositoz görülebilir. Ancak şu da akılda tutulmalıdır ki, normal bir idrar tahlili epididimiti dışlamazken, anormal bir sonuç torsiyonu ekarte etmez.

Testis torsiyonu ani başlayan testis ağrısı ve şişlik ile kendini gösterir. Ağrı travmayı veya fiziki aktiviteyi takiben gelişebilir. Ancak bazen fiziki aktivite ile ilişkili olmayıp uykuda da aniden başlayabilir. Daha çok çocuklarda ve adolesanlarda görülür ancak testis ağrısı ile başvuran 40-45 yaşındaki hastalarda da testis torsiyonu ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Testis torsiyonu testiste aniden başlayan ağrı ve şişlikle başvuran tüm olgularda akılda tutulmalıdır.

Renkli Doppler ultasonografinin tanıda yeri çok önemlidir. Doppler ultrasonografi ile etkilenen testisin karşı testisle olan karşılaştırması yapılarak kan akımının olup olmadığı gözlenir. Hem venöz hem de arteryel kan akımının değerlendirmesi ve özellikle santral perfüzyonun değerlendirilmesi gerekir. Çünkü testis torsiyonunda periferal kanlanma korunmuş olabilir. Testiste kan akımının olmaması veya azalması torsiyon lehine iken, epididim de kanlanma artışı olması epididimit lehinedir. Anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve Doppler ultrasonografiye rağmen torsiyon tanısı şüpheli ise testis sintigrafisi ve dinamik kontrastlı testis MR'ı da tanıya yardımcı olabilir. Ancak rutin klinik uygulamada bu iki görüntüleme yönteminin kullanımı, pahalı olması, ulaşım zorluğu ve zaman kaybı gibi nedenlerle çok sınırlıdır.

Torsiyon tanısı konulur konulmaz acil eksplorasyon ve detorsiyon yapılmalıdır. Manuel detorsiyon anesteziye gereksinim duymadan, her iki testiste de dışarıya doğru (laterale) yapılır. Hastanın ağrı nedeni

ile göstereceği direnç bu manevranın yapılmasına engel olabilir. Manuel detorsiyon sonrası ağrıda ani azalma işlemin başarılı olduğunu gösterir. Detorsiyon başarılı olduğunda korddaki kıvrılma ortadan kalkıp kord uzadığından, etkilenen testis yüksek skrotal pozisyondan skrotum içine düşer. Doppler ultrasonografi ile manevra sonrası testisin kanlanması kontrol edilmelidir. Manuel detorsiyon yapılsa bile cerrahi müdahale geciktirilmemeli, mutlaka eksplorasyon ve fiksasyon yapılmalıdır. Torsiyonun asıl tedavisi cerrahi eksplorasyon ve detorsiyondur. Eksplorasyon kararı verildikten sonra, müdahale derhal yapılmalıdır. Cerrahi yaklaşım skrotal veya inguinal insizyonlarla yapılabilir. İnfantlarda genelde ekstravajinal torsiyon görüldüğünden inguinal insizyon tercih edilmelidir. Daha ileri yaşlarda genelde intravajinal torsiyon görüldüğünden skrotal yaklaşım tercih edilir. Skrotal rafeye yapılacak median insizyon veya skrotal cilt kırışıklıklarını takip eden transvers insizyon kullanılabilir. Öncelikle etkilenen tarafa müdahale edilmelidir. Testisin tamamen nekrotik olduğunun görüldüğü olgularda orşiektomi yapılmalıdır. Detorsiyon sonrası testiste yeterli kanlanmanın görülemediği durumlarda, testis sıcak kompres ile sarılarak birkaç dakika sonra tekrar gözlenmelidir. Buna rağmen sınırda canlılık belirtisi gösteren testisler korunabilir, ancak etkilenen testisten salınan antikorların hematojen yolla karşı testise ulaştığı ve bu testiste fonksiyon kaybına yol açan harabiyete neden olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Detorsiyon ve sıcak kompres sonrası arada kalınan olgularda tunika albugineaya 1cm.lik bir insizyon yapılarak seminifer tübüller değerlendirilir. Eğer tamamen siyah renkte ve nekrotik görünümde ise orşiektomi yapılır. Nekrotik değilse orşiektomi yapılmaz ve 2 taraftan fiksasyon yapılarak etkilenen testis korunur. Ancak bu olguların mutlaka postoperatif dönemde Doppler ultrasonografi ile tekrar değerlendirilmesi gereklidir.

Tedavinin başarısını belirleyen faktörler, ağrı başlangıcından itibaren geçen süre ve torsiyonun derecesidir. Ağrının başlangıcından sonra 4-6 saat içinde yapılan eksplorasyonla testisin yeniden kanlanması sağlanır. Ağrı başlangıcından sonra 12 saati aşan müdahalelerde testis atrofisi yüksek oranda görülür. Ancak burada diğer önemli nokta, testis torsiyonunun derecesidir. İnkomplet torsiyon (180-360º) nedeniyle testisin kanlanması bozulmamış olabilir, bu nedenle 12 saati aşan olgularda bile eksplorasyon sonrası testisin görüntüsü ve kanlanması normal görünüyorsa etkilenen testisin korunması önerilir. Aksi durumda skrotal orşiektomi, ağrı kontrolü için yapılmalıdır. Yirmi dört saati aşan 360º üzerindeki torsiyonlarda atrofi kaçınılmazdır. Tanı konulmasından itibaren eksplorasyona kadar geçen sürede testise buz uygulanmasının, testisin canlılığını korumada yararı olduğu gösterilmiştir. Detorsiyon sırasında karşı testisin fiksasyonu da mutlaka yapılmalıdır çünkü karşı testis de torsiyon açısından risk altındadır.

Testis torsiyonu bazı adolesanlarda intermittan olabilir ve aralıklı testis ağrıları ile kendini gösterebilir. İntermittan torsiyon; kendini sınırlayan testis ağrısı, bazı olgularda bulantı-kusma ve acil servise başvurmaya neden olacak kadar ilerleyen

semptomlarla karşımıza çıkabilir. Bu olgularda torsiyonda spontan düzelme görülmektedir ve bu nedenle fizik muayene tamamen normal görülebilir. Böyle olgularda büyük oranda çan deformitesi (bell-clapper deformitesi) görülmektedir. Skrotal Doppler ultrasonografi, eğer testisin torsiyone olduğu anda yapılamazsa, testisin kanlanmasında azalmanın aksine, artış saptanır ve bu da yanlış tanı almasına ve tanıda gecikmeye neden olur. Bu nedenle intermittan torsiyondan şüphelenilen olgular, gözlem altında tutulmalı, belirli aralıklarla (tercihen 6 saatte bir) Doppler ultrasonografi ile değerlendirilmeli, yüksek klinik şüphe veya kesin tanı varlığında profilaktik fiksasyon yapılmalıdır.

Testis ekleri olan apendiks testis ve apendiks epididimis adolesanlarda hormonal uyarı ile torsiyone olabilir. Bu olgularda, fizik muayenede testis üst polde veya epididimde lokalize hassasiyet ve palpasyonla ağrılı bir nodül saptanabilir. Bazı olgularda infarkt gelişimine bağlı mavi renk değişikliği (blue dot sign) ciltten görülebilir. Fizik muayenede kremaster refleks vardır ve testis skrotum içinde mobildir. Doppler ultrasonografide testisin kanlanması normal veya artmıştır. Torsiyone testis ekinde ise torsiyona bağlı şiş ve ödem görülür. Tedavisi analjezik tedavi ve soğuk uygulama ile konservatif izlemdir. Ancak testis torsiyonu şüphesi ile eksplore edilen olgularda veya konservatif izleme rağmen semptomlarda düzelme olmayan olgularda, etkilenen testis ekinin basit eksizyonu düzelmeyi sağlayacaktır.

2. ENFEKSİYONLAR (EPİDİDİMİT/EPİDİDİMOORŞİT)

Etiyolojide 35 yaş altı genç erkeklerde sebep, çoğunlukla cinsel yolla bulaşan üretritler sonrası gelişen epididimitlerdir. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından risk altında bulunan genç erişkin erkeklerde en sık patojen Chlamydia trachomatis ve/veya Neisseria gonoredir. Bunun aksine 35 yaş üzeri hastalarda, üriner sistem enfeksiyonu veya prostatite eşlik eden ya da prostatik obstrüksiyon/üretral striktür gibi nedenlere bağlı olarak desendan yolla gelişen enfeksiyonlarda, etken sıklıkla enterik gram negatif bakterilerdir (E. Coli). Mikroorganizmalar ejakulatuar kanal ve vaz deferens aracılığıyla, desendan yolla epididime ulaşır. Hematojen yayılım daha nadirdir. Uzun süreli üretral kateterli olmak, prostatektomi operasyonlarından sonra, üriner sistemin konjenital anomalileri, üretral obstrüksiyonlar, sünnnetsiz olmak (olanlara göre 3 kat artmış risk) epididimit/epididimoorşite zemin hazırlayan faktörlerdir. Epididimdeki enfeksiyon testise uzanır ve testisin tamamında hassasiyet ve şişlik oluşursa tablo epididimoorşit adını alır. Enfeksiyöz nedenler dışında; ilaçlar, ejakulatuar kanallara idrar reflüsü, vazektomi sonrası sperm ve sıvı ekstravazasyonu gibi non-enfeksiyöz nedenler de bu tabloyu oluşturabilir. Klinik tablo ani başlayan testis torsiyonunun aksine, daha yavaş seyirli ve giderek artan, çoğunlukla 24 saati geçen bir ağrı şeklindedir. Epididimit olgularında fizik muayenede testisin posteriorunda ve lateralinde hassasiyet ve ısı artışı vardır. Ağrının sebebi enflamas-

yon ve ödeme bağlı meydana gelen şişlik ve bu şişlik nedeni ile epididim üzerindeki tunika albugineanın gerilmesidir. Ayrıca spermatik kord, ödem nedeniyle inguinal kanalda ve fibröz kılıf içinde sıkıştığı için ağrıya neden olur. Bu ağrı, ayakta iken testis ağırlığının etkisi ile spermatik kordu aşağı çekeceği için artar. Testisin elevasyonuyla gerginlik azalacağından, ağrı da azalır. (Prehn bulgusu negatif).

Anamnezde cinsel yolla bulaşan bir mikroorganizma için şüpheli cinsel ilişki öyküsü sorgulanmalıdır. Ayrıca geçirilmiş endoskopik ürolojik operasyonlar veya kateterizasyon anamnezi de sorgulanmalıdır. Mutlaka orta akım idrarından kültür alınmalıdır. Klamidya veya Neisseria gibi cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, ilk idrarda bakılan nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) ile belirlenebilir. Üretral akıntıdan sürüntü örneği alınarak gram boyama ve kültür yapılabilir.

Skrotal Doppler ultrasonografide epididim kanlanması artmış, testisin kanlanması artmış veya normaldir. Bu durum enfeksiyonu torsiyon ve travmadan ayırmada önemlidir. Epididimde veya epididim çevresinde meydana gelen abse formasyonları da ultrasonografide görülebilir. Epididimoorşitin ilerlemiş olgularında, Doppler ultrasonografide tıpkı testis torsiyonunda olduğu gibi kanlanma görülmeyebilir. Her iki durumda da testiste kanlanmanın olmaması, cerrahi eksplorasyonu gerektirir.

Epididimit/epididimoorşit tanısı konulduğu zaman antibiyotik, anti-inflamatuar ilaçlar, ağrı kesici ilaçlar, istirahat ve skrotal elevasyonla tedavi edilir. Buz uygulaması, ödemi ve ağrıyı azaltacağından önerilmektedir. Ağrının şiddetli olduğu olgularda, spermatik korda anestezik madde enjeksiyonu ağrıyı azaltabilir. Mümkün olduğunca enfeksiyon tablosu geçene kadar üretral kateterizasyondan kaçınılmalıdır. Abse formasyonu olduğunda drenaj yapılır, tedavi edilemezse orşiektomi önerilir. Cinsel yolla geçişi olmayan epididimit/epididimoorşit olgularında antibiyoterapi olarak, kültür antibiyogram sonucu çıkana kadar ofloksasin 2x200 mg veya siprofloksasin 2x500 mg başlanması önerilir. Kültür sonucuna göre tedavi 21 güne tamamlanır. Cinsel yolla geçişi olan epididimit olgularında önerilen ampirik antibiyotik tedavisi şu şekildedir:

1. Gonore açısından düşük riskli akut epididimit olgularında

   A) Chlamidya trachomatise karşı etkili florokinolon ile 10-14 gün, günlük tek doz

   VEYA

   B) Doksisiklin 200 mg başlangıç dozu ve sonrasında 100 mg günde 2 defa 10-14 gün

      + Enterobacteriaceae etkili bir antibiyotik 10-14 gün.

2. Gonore açısından şüpheli olgularda hem gonoreye hem de klamdiyaya karşı etkili bir antibiyotik kombinasyonu önerilir: Seftriakson 500 mg IM. Tek doz + Doksisiklin 200 mg başlangıç dozu ve sonrasında 100 mg günde 2 defa 10-14 gün süreyle.

Antibiyotik tedavisine rağmen veya tedavisiz olgularda, gelişen abse formasyonuna drenaj ve debridman gerekebilir. Medikal tedaviye dirençli ve yanıtsız olgularda orşiektomi yapılabilir.

Fournier gangreni skrotal kesenin akut, hızlı ilerleyen ve hayatı tehdit eden faysa nekrozu ve enfeksiyonudur. Genellikle predispozan bir faktör hastalığı yaygınlaştırır. Kontrolsüz diyabet en sık rastlanan predispozan faktördür. Acil cerrahi drenaj ve debridman ile beraber geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılarak enfeksiyon kontrol altına alınmalıdır.

3. SİSTEMİK HASTALIKLAR

Bazı sistemik hastalıklar ilk semptom olarak akut skrotum şeklinde prezente olabilirler. Bu da tanıyı zorlaştıran durumlardan biridir. Örneğin Henoch-Schönlein purpurasında skrotum etkilendiğinde fizik muayenede testis ve epididim şiş ve ödemli görünür. Bu hastalarda deride patognomonik peteşiler görülmesi tanıyı koymada yardımcı olur. Lösemi ve Lenfoma gibi hastalıklarda da ilk bulgu akut skrotum olabilir. Doppler ultrasonografi bulguları tanı koydurucu değildir. Böyle olgularda laboratuvar testleri tanıya yardımcı olur.

4. TÜMÖRLER

Testis tümörleri genelde ağrısızdır. Ancak tümör içi kanama varlığında testis tümörlü olgular da akut skrotum bulguları ile başvurabilir. Doppler ultrasonografi ve testis tümör markerları tanı koymada genelde yeterlidir.

5. TRAVMA

Testisin künt travmaları, testis veya skrotumda hematosel veya ödeme sebep olabilir. Ayrıntılı bir anamnez ile mutlaka travma öyküsü sorgulanmalıdır. Travma sonrası testis rüptürü olabileceği gibi, travmanın sebep olduğu testis torsiyonu da gelişebilir. Bu nedenle hem torsiyonu dışlamak, hemde rüptür varlığını göstermek amacıyla Doppler ultrasonografi mutlaka yapılmalıdır. Testis travmalarında her olgu kendi içinde değerlendirilir ve tedaviye ona göre karar verilir.

6. DİĞER HASTALIKLAR

İnkarsere inguinal herni, nadiren de olsa testisi veya spermatik kordu sıkıştırıp iskemiye ve nekroza sebep olabilir. Fizik muayene sırasında inguinal kanalda palpe edilen şişlik tanıya yardımcı olabilir. Doppler ultrasonografi ve fizik muayene ile kesin tanı konulur. Manuel redüksiyon ile komplet repozisyon yapılamayan olgularda acil cerrahi girişim gerekir.

Akut idiyopatik skrotal ödem, skrotumda sebebi bilinmeyen şişliğin geliştiği bir durumu tanımlar. Bu hastalarda testisler normaldir. Fizik muayenede skrotumda şişlik gözlenir ve genelde tüm skrotumda yaygın ve yumuşak kıvamda bir kalınlaşma gözlenir. Bu şişlikten ötürü testisler palpe edilemez. Doppler ultrasonografi ile testislerin normal olduğu ve skrotumdaki kalınlaşma görülerek tanı kesinleştirilir.

Akut intraabdominal inflamasyon veya enfeksiyon da zaman zaman akut skrotum şeklinde başvurulara sebep olabilir. Ayrın-

tılı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile Doppler ultrasonografi, tanı koymak için yeterli olur.

KAYNAKLAR

1. EAU Guidelines
2. Temel Üroloji 4. Baskı
3. Smith Urology 17. Baskı
4. Campbell-Walsh Urology 9. Baskı

Priapizm

Arif KALKANLI, Memduh AYDIN

12 Bölüm

1. GİRİŞ:

Priapizm, cinsel uyaran olsun ya da olmasın orgazm olmadan 4 saatten fazla süren ereksiyon hali olarak tanımlanır. Priapizmin genel insidansı 1,5/100,000/yıl olarak tahmin edilmektedir. Bu düşük insidans oranı, priapizm ile ilgili güçlü prospektif veya randomize kontrollü çalışmaların yapılmasına engel olmaktadır. Priapizm ile ilgili uluslararası kılavuzlar retrospektif çalışmalara, küçük vaka serilerine ya da otör görüşlerine dayanmaktadır. Priapizm; iskemik, non-iskemik ve stuttering (rekürren veya intermittant) olmak üzere üçe ayrılır. İskemik priapizm acil müdahale gerektiren klinik bir tablodur ve hızlı detümesansın sağlanamaması geri dönüşsüz korporal doku nekrozu ile sonuçlanabilmektedir. Erektil dokulardaki nekrotik hasar fibrozis ile sonuçlanarak, erektil fonksiyonun kaybı ve penisin kısalmasına sebep olabilmektedir. Uzamış priapizmin yönetiminde detümesansın sağlanması için adım adım yaklaşım yapılması yönünde fikir birliği vardır. Priapizmin (iskemik veya non-iskemik) şekline göre ilk yapılacak müdahale farklılık gösterir ve invaziv olmayandan invaziv olana doğru bir sıra izlenir. Detümesansı sağlamak için yapılan müdahalelerin tümü korpora kavernozaya zarar verebilmektedir ve erektil fonksiyonlar üzerine negatif etkisi mevcuttur.

2. İSKEMİK (DÜŞÜK AKIMLI VEYA VENO-OKLUZİV) PRİAPİZM:

2.1. Tanım:

İskemik priapizm, kavernozal arterde akımın tamamen kesildiği ya da çok az olduğu, korpora kavernozanın dört saatten uzun süren persistan ve ağrılı ereksiyonu olarak tanımlanır. İskemik priapizm tüm priapizm tipleri içinde %95 oranı ile en sık görülendir.

2.2. Epidemiyoloji, Etyoloji ve Patofizyoloji:

İskemik priapizmde zamana bağlı olarak korpus kavernozumlar içerisinde metabolik değişikliklere bağlı ilerleyici hipoksi, hiperkapni, glukopeni ve asidoz izlenmektedir. İskemik priapizm kavernozal dolaşımın ke-

sildiği bir kompartman sendromudur. Acil detümesansın sağlanması; geri dönüşsüz düz kas nekrozu, korporal fibrozis ve erektil fonksiyon kaybının önüne geçilmesi için önemlidir. İskemik priapizmin süresi ED gelişimi için en önemli prediktif faktördür. İskemik priapizmde detümesansın sağlanmasının süresi 48-72 saati geçtiği durumlarda ağrının kontrolü sağlanır ancak uzun dönemde ortaya çıkacak ED'nin önlenmesine faydası yoktur.

Korporal düz kasın histolojik değerlendirmesinde iskemik priapizmin 12-24. Saatinde; intertisyel ödem, sinüzoidal endotelin destruksiyonu ve trombosit agregasyonu gözlemlenir. İskemik priapizmin 48. saatinde sinüzoidal boşlukların trombozu, düz kas nekrozu ve fibrozis izlenir.

Vakaların büyük bölümünde priapizmin spesifik nedeni ortaya konulamaz ancak en sık etyolojik faktörler orak hücreli anemi (OHA), hematoloji diskraziler, nepolastik sendromlar ve farmakolojik ajanlar olarak sıralanabilir (tablo.1: priapizm sebepleri). İntrakavernozal ajanlara bağlı ilacın çeşidine göre değişen oranlarda (%0,4-35) iskemik priapizm görülebilmektedir. Papaverin içeren ilaçlarda oran en yüksek iken, prostaglandin E1'de bu oran %1'in altındadır. Antipsikotikler ve alfa blokörler, priapizme sebep olan, en sık rapor edilen ajanlardır. Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerine bağlı izole vakalar bildirilmiştir. Çocukluk çağındaki priapizmin %63'ünü, erişkinlerde %23'ünü OHA hastaları oluşturur.

Tablo 1. İskemik priapizm etyolojisi

İdiyopatik
Hematolojik diskraziler (orak hücreli anemi, talasemi, lösemi, multiple myelom, hemoglobin Olmsted varyantı, yağ embolisi, hemodiyaliz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, faktör V Leiden mutasyonu)
İnfeksiyonlar (toksin aracılı), akrep sokması, yılan sokması, örümcek ısırığı, kuduz, malarya
Metabolik bozukluklar (amiloidozis, Fabry hastalığı, gut)
Nörojenik bozukluklar (sifiliz, spinal kord yaralanmaları, kauda equina sendromu, otonom nöropati, lomber disk hernisi, spinal stenoz, serebrovasküler olaylar, santral sinir sistemi tümörleri, spinal anestezi)
Neoplazmlar (metastatik ya da rejyonel infiltrasyon) (prostat, üretra, testis, mesane, rektum, akciğer, böbrek)
İlaçlar - Vazoaktif erektil ajanlar (papaverin, fentolamin, prostaglandin E1) - Alfa adrenerjik agonistler (prozasin, terazosin, doksazosin, tamsulosin) - Anksiyolitikler (hidroksizin) - Antikoagülanlar (heparin, varfarin) - Antidepresanlar ve antipsikotikler (trazadon, bupropion, fluoksetin, sertralin, lityum, klozapin, risperidon, olanzapin, klorpromazin, tiyoridazin, fenotiyazin) - Hormonlar (gonadotropin salgılatıcı hormon, testosteron) - Uyuşturucular (alkol, marijuana, kokain, eroin)

2.3. Tanı:

Uzamış ereksiyon ile başvuran hastanın medikal geçmişi sorgulanmalı ve daha önceden priapizm atağı geçirip geçirmediği sorulmalıdır. OHA ve diğer hematolojik hastalıklar ile pelvik, perineal ve genital travma sorgulanmalıdır. Ereksiyonun süresi, ağrının şiddeti, ilaç kullanımı ve priapizm atağı öncesi erektil fonksiyon değerlendirilir. Anamnez priapizm çeşidini belirlemede önemli yer tutar. İskemik priapizm, rijit ereksiyona şiddetli ağrının eşlik ettiği durumlarda akla gelmelidir.

Tablo 2. Kan gazı değerlendirmesi

Kaynak	pO2 (mmHg)	pCO2 (mmHg)	pH
Arteriel Kan	>90	<40	7.4
Venöz Kan	40	50	7.35
İskemik Priapizm	<30	>60	<7.25

Tablo 3. Priapizm ayırıcı tanı

Semptom	İskemik Priapizm	Arteriel Priapizm
Tam rijidite	Tipik	Nadiren
Ağrı	Tipik	Nadiren
Anormal kan gazı	Tipik	Nadiren
Hematolojik bozukluk	Tipik	Nadiren
İntrakorporal enjeksiyon öyküsü	Bazen	Bazen
Penil/Perineal Travma	Nadiren	Tipik

Non-iskemik priapizmde ereksiyonun rijiditesi fluktuasyonlar gösterir ve genellikle ağrı yoktur. Fizik muayenede penis tam rijit halde ve hassastır ancak glans yumuşaktır. Batın, pelvis ve genital muayene altta yatan bir maligniteyi gösterebilir.

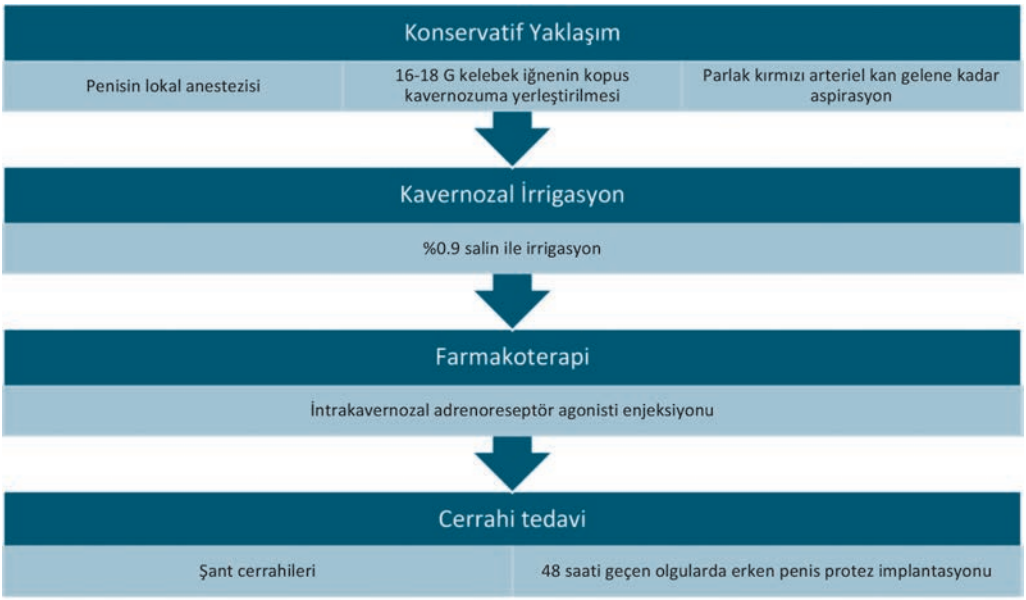
Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı ve koagülasyon parametreleri değerlendirilir. Beyaz hücre sayısı, kan hücrelerindeki değişiklikler, trombosit sayısı gibi değerler gözden geçirilerek hematolojik patolojiler dışlanmalıdır. Korpora kavernozadan aspire edilen kan koyu iskemik görünümdedir. Aspirattan yapılan kan gazları ölçümü iskemik ve non-iskemik priapizm ayırıcı tanısında kullanılır. İskemik priapizmde pO2<30, pCO2>60 ve pH<7,25 değerlerindedir (tablo.2). Altta yatabilecek hastalıklara göre ileri laboratuvar testleri (hemoglobin elektroforezi vb.) yapılabilir (tablo 3).

Renkli Doppler ultrasonografi (USG) ile iskemik ve non-iskemik priapizm ayırıcı tanısında kullanılabilir. Var olan bir fistül %100 sensitivite ve %73 spesifite ile ortaya konulabilir. Penise yönelik yapılacak USG değerlendirilmesi aspirasyondan önce yapılmalıdır. Aspirasyondan sonra yapılacak olan USG iskemik priapizmli bir hastanın reaktif hiperemi, aberran kan akımı ve reperfüzyon nedeniyle, non-iskemik priapizm tanısı almasına neden olabilir. Penil MR priapizmin tanısında ve 24-48 saati geçmiş hastalarda korporal fibrozisin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Korporal düz kasların nekrozu tedavi tercihinde (şant cerrahileri veya erken protez implantasyonu) en önemli parametredir.

2.4. Tedavi:

Akut iskemik priapizm acil ürolojik bir tablodur ve hızlı müdahale gerektirir. Tedavide amaç penil detümesansı sağlamak, ağrıyı gidermek, düz kas nekrozunun önüne geçmek ve ilerde oluşabilecek ED'yi engellemek olmalıdır (Tablo.4).

Tablo 4. İskemik priapizmin yönetilmesi



2.4.1. Medikal Tedavi:

2.4.1.1. Aspirasyon ve İrrigasyon:

Tarihte egzersiz, ejakülasyon, buz uygulama, soğuk su enemaları gibi birçok tedaviler denenmiştir, ancak günümüz literatürüne göre bu tedavilerin tümü etkisizdir. Günümüzde iskemik priapizm için ilk basamak tedavi korporal aspirasyon ve izotonik irrigasyonudur. Bu tedavi ile korpora kavernozalardaki hipervizkoz kanı boşaltarak kompartman sendromunu sonlandırmak hedeflenir. Aspirasyon 16-18 G anjiyo kateter iğnesi veya kelebek iğne ile glanstan geçilerek veya perkütan olarak direkt korporadan yapılabilir. Aynı anda iki kateter yerleştirilerek drenajın artırılması veya eş zamanlı irrigasyon yapılabilmesi sağlanabilir. Aspirasyon kırmızı, parlak oksijenize kan gelene kadar devam etmelidir. Aspirasyon ve irrigasyonun %70 detümesans sağlama etkisi vardır ve %30 nüks oranı bildirilmiştir.

2.4.1.2. Aspirasyon ve İrrigasyon + Farmakolojik Ajan Enjeksiyonu:

2.4.1.2.1. Sempatomimetikler:

Kullanılan sempatomimetik ajanlar fenilefrin, etilefrin, efedrin, epinefrin, norepinefrin (adrenalin) ve metaraminol ile detümesans oranı %58 olarak bildirilmiştir. Sempatomimetiklerin, aspirasyon ve irrigasyon ile kombinasyonu ile detümesans oranı %80'in üzerine çıkmaktadır. Sempatomimetikler alfa ve beta reseptörler üzerine agonist etki yaparak kavernozal düz kasların ve arteriollerin vazokonstrüksiyonunu sağlayarak korporal sinuzoidlere arterioler kan akımını azaltır. Ayrıca beta-2

reseptör aktivasyonu ile venöz dönüşü artırırlar. Fenilerfin 100-500 µg/mL izotonik irrigasyonu şeklinde veya her 3-5 dk aralıkla kavernozal enjeksiyon şeklinde uygulanabilir. Maksimum doz fenilefrinde 1 mg/saat'tir. Adrenalin 1/100000 izotonik ile sulandırılarak 2 mL dozunda intrakavernozal olarak uygulanabilir ve doz en fazla beş kez olmak üzere 20 dakikada bir tekrar edilir. Sempatomimetiklerin potansiyel kardiyak yan etkileri olabileceği unutulmamalıdır. Sempatomimetiklerin iskemik priapizm için kullanıldığı durumlarda hastaların kalp tepe atımları ve tansiyonları 15 dakikada bir kontrol edilmelidir. Sempatomimetiklerin baş ağrısı, sersemlik, hipertansiyon, refleks bradikardi, taşikardi, çarpıntı ve sporadik subarakinoid kanama gibi yan etkileri olabileceği bilinmelidir. Monoamin oksidaz inhibitörü kullanan ve kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda sempatomimetik kullanılması kontrendikedir.

2.4.1.2.2. Metilen Mavisi:

Guanilat siklaz inhibitörü olup kavernozal düz kas gevşemesi sağlar. İntrakavernozal 50-100 mg enjeksiyon olarak uygulanır ve 5 dk sonra aspire edilir. Penis, uygulama sonrası komprese edilir. Peniste yanma ve mavi renk oluşumu gibi yan etkiler bildirilmiştir.

2.4.1.2.3. Antitrombotik Tedavi:

Aspirasyon ve irrigasyon ile birlikte sempatomimetik uygulanan hastalarda işlem öncesi heparin veya asetil salisilik asit uygulaması ile nüks oranının azaltıldığı bildirilmiştir.

2.4.2. Cerrahi Tedavi:

İskemik priapizmde cerrahi tedavi penil şant cerrahileri ve penis protez implantasyonunu (PPI) içerir. İlk basamak tedavilerden cerrahi tedaviye geçiş süresi net olarak belirlenememiş olsada, iskemik priapizmli hastalarda en az bir saat süreyle aspirasyon ve irrigasyon ile farmakolojik ajan enjeksiyonuna rağmen, detümesans gerçekleşmemiş ise cerrahi tedaviye geçmek düşünülmelidir. İlk basamak tedavinin başarısızlığı; devam eden korporal rijitide, korporal asidoz, anoksi, kavernozal arter kan akımının olmaması ya da çok az olması ile anlaşılabilir.

2.4.2.1. Penil Şant Cerrahileri:

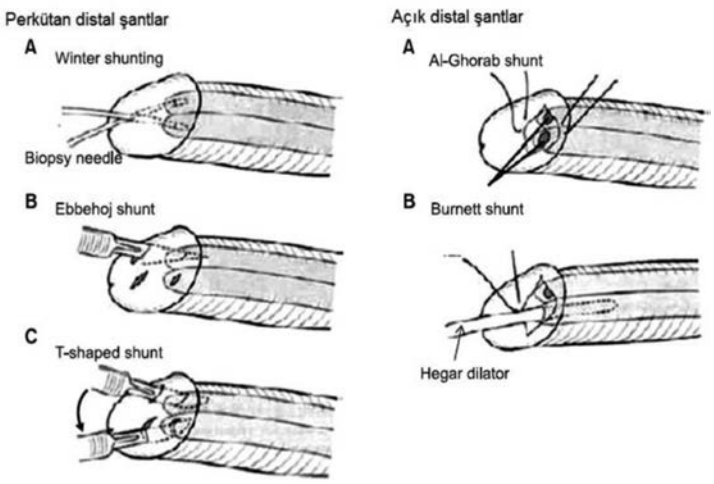
Korporal iskemik kanın boşaltılması ve normal kan sirkülasyonunun restorasyonu hedeflenerek tunika albuginea ile glans, korpus spongiozum veya bir ven arasında şant oluşturulmasına dayanan cerrahi tekniklerden oluşur. Şantın lokalizasyonuna göre distal ve proksimal şantlar olarak ikiye ayrılır. Şant cerrahi tiplerinin birbirine üstünlüğü net olarak ortaya konulamamış olmasına rağmen geleneksel olarak proksimal şant cerrahilerinin olası erektil fonksiyon kaybı riskinin yüksek olması nedeniyle tedavide öncelikli olarak daha az invaziv olan distal şant cerrahileri denenmelidir (Şekil.1). Şant cerrahisi tipinin seçimi cerrahın tercihine ve tecrübesine göre değişiklik gösterebilir. MR ve korporal düz kas biyopsileri 48 saati geçen uzamış vakalarda korporal fibrozisi göstermesi açısından önemlidir. Korporal fibroz gelişen hastalarda erken PPI düşünülmelidir.

Şant cerrahileri sonrası erektil fonksiyonların kaybı sıklıkla izlenebilir ve hastanın yaşı, priapizm süresi, önceki erektil fonksiyon gibi parametreler şant cerrahileri sonrası erektil fonksiyonların en önemli belirleyicileridir. Priapizm süresi 24 saatten az olan vakalarda erektil fonksiyonlar, %78-100 oranında korunurken, 48 saati geçen olgularda ED %90 üzerinde izlenir. Bu vakalarda şant cerrahileri, detümesansın sağlanması ve ağrı kontrolü sağlamak amacıyla yapılabilir. Şant cerrahilerinde anti-trombotik tedaviler (preoperatiV 325 mg asetilsalisilik asit, intraoperatif 5000 IU heparin, postoperatif 5 gün boyunca 81 mg asetilsalisilik asit ve 75 mg klopidogrel) kullanılmasının, priapizm rezolüsyonu ve rekürrensin önlenmesi üzerine etkileri olduğu bildirilmiştir.

2.4.2.1.1. Distal Şant (korporo-glanüler) Cerrahileri:

Winter prosedürü, Trucut Biopsi iğnesi ile glans penis ile her bir korpus kavernozum arasında şant oluşturulması tekniğine dayanır. Kolay uygulanabilirliğine rağmen, iğne boyutlarının ve dolayısıyla açılan şant çapının çok küçük olması (1,6 mm), şantın erken kapanmasına bağlı olarak tüm şant cerrahileri arasında en az başarılı olanıdır. Ebbehoj prosedürü 11 numara bisturi ile glans ve korpus kavernozalar arasında çok sayıda pencereler açılmasına dayanan bir tekniktir.

T-şant prosedürü 10 numara bisturinin glanstan korpora kavernozaya ilerletilmesi ve lateral yönlü 90 derece döndürülmesine dayanan bir tekniktir. Tek taraflı yapılan işlem ile detümesansın sağlanamaması durumda karşı tarafada aynı işlem uygulanır. Bilateral T-şant yapılmasına rağmen başarısızlık halinde 7/8 numara Hegar veya 7 mm metal dilatatörler ile üretral yaralanmadan kaçınarak tünelleme yapılmalıdır. Detümesans sağlandıktan sonra glanstaki açıklıklar eriyebilen sutür ile kapatılmalıdır. Priapizm süresi 48 saati geçmiş vakalarda tünelleme yapmak gereklidir. Tünelleme sayesinde distal ve proksimal şant teknik-



Şekil 1. Distal şant cerrahileri

lerinin bir kombinasyonu yapılmış olur ve profibrotik koyu iskemik kanın tamamen boşaltılması sağlanmış olur.

Al-Ghorab prosedürü, glans üzerine yapılan transvers bir insizyondan bilateral korporaların distal uçlarının konik bir şekilde kesilip çıkarılmasına, ardından glans insizyonunun kapatılması esasına dayanır. Derin dorsal arterin dalları glansa longitudinal olarak girer, bu nedenle bu teknik glans kanlanmasının üzerine negatif etki oluşturabilir.

Snake manevrası, Al-Ghorab tekniğinin tünelleme ile kombine edilmiş modifiye halidir. Korpora kavernozada yapılan açıklıklardan 7/8 Hegar dilatatör ile tünelleme yapılır.

2.4.2.1.2. Proksimal Şant Cerrahileri:

Quackles tekniği, trans-skrotal veya -perineal olarak korpus kavernozum ile korpus spongiozum arasında pencere yaratılmasına dayanan bir tekniktir. Distal şantlara göre daha invaziv ve ED riski daha yüksektir.

Penoskrotal dekompresyon tekniğinde glansın korunarak, proksimalden korpus kavernozumların açılması ve hem proksimale doğru hemde distale doğru tünelleme yapılmasını içeren yeni bir tekniktir. Uzun dönem potansiyel ED üzerine etkileri henüz bildirilmemiştir.

Grayhack prosedürü safen venin femoral ven bileşkesi altından mobilizasyonu ve korpus kavernozuma end-to-side anastomozunu içeren bir tekniktir. Safenofemoral tromboz ve pulmoner emboli komplikasyonları bildirilmiştir.

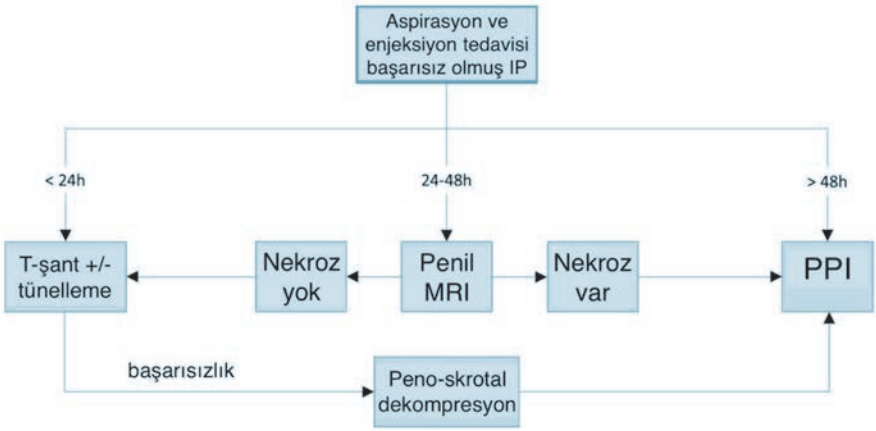
2.4.2.2. Penis Protezi İmplantasyonu:

Birinci basamak tedavilere ve şant cerrahilerine yanıt alınamayan, MR veya biyopsi ile korporal fibroz gösterilmiş veya 48 saati geçmiş priapizm olgularının tamamında uzun dönemde ED ve penis deformiteleri oluşacağından, erken PPI yapılmalıdır. Ertelenmiş PPI komplikasyon oranının yüksek olması ve tekniğin zorluğu nedeniyle önerilmemektedir. Erken PPI yapılması hastalarda penis boyu ve kalınlığının korunması, kavernozal fibrozis nedeniyle kurvatur gelişiminin önlenmesi açısından da önemlidir. Erken PPI, geç PPI'a göre daha düşük enfeksiyon, penis kısalması ve revizyon oranlarına sahiptir.

Erken PPI için optimal süre priapizm sonrası ilk üç haftadır. Şant cerrahisi yapılan hastalarda PPI penisteki ödemin azalması ve yara iyileşmesi sonrasına ertelenebilir. Bu erteleme sürecinde vakum cihazları ile fibrozis, kısalma ve deformite oluşumunun önlenmesine çalışılabilir.

Erken PPI yapılacak hastalarda protez tipinin seçimi cerrahın tecrübesine, malzeme tedariğinin sağlanmasına ve hasta tercihine göre yapılabilir. Malleable ya da şişirilebilir protezlerin uzun dönem sonuçlarını karşılaştıran randomize çalışmalar mevcut değildir. Priapizm sonrası yapılan PPI'da enfeksiyon oranları daha yüksek olmasına rağmen, uyumlu hastalarda şişirilebilir protezler ilk tercih olabilir ancak birçok hastada malleable protezler ilk tercih olmaktadır. Uygun bir zaman sonrasında malleable protezler şişirilebilir ile değiştirilebilir.

Priapizm sonrası geç vakalarda penil skar, penis boyunda kısalma ve yoğun fibrozis nedeniyle PPI tekniği zorlaşmakta ve



Şekil 2. Priapizmin cerrahi tedavi algoritmi

komplikasyon oranları artmaktadır. Böyle hastalarda cerrahi tekniği değiştirmek gerekebilir. Korporotomiler, korporal ekskavasyon, optik korporotomi, farklı kavernotomların kullanılması (Carrion-Rosello, Uramix, Mooreville), skar dokunun eksizyonu, küçük boyutlu protez kullanılması ve greftleme bu tekniklerden bazılarıdır.

3. NON-İSKEMİK (YÜKSEK AKIMLI VEYA ARTERİEL) PRİAPİZM:

3.1. Tanım ve Epidemiyoloji:

Non-iskemik priapizm hastaları nadiren tam ereksiyon ve ağrı ile başvururlar. Vakalarda genellikle ağrısız veya çok az rahatsızlık veren tam olmayan bir rijidite gözlenir. Korporal kan gazı analizinde arteriyel kan ile uyumlu değerler (po2>90, pCO2<40, pH=7,4) izlenir. Tüm priapizm vakalarının %5'ini oluşturur.

3.2. Etyoloji ve Patofizyoloji:

Non-iskemik priapizm genellikle künt perineal veya penil travma ve penis metastatik malignite gibi patolojilere bağlı kavernozal arter ile korporal sinüzoidal boşluklar arasında oluşan artmış arteriel akıma yol açan bir fistüle bağlı meydana gelir. Kavernozal arter veya dallarının laserasyonu sonucu artmış arteriel kan akımı uzamış ereksiyona neden olur. Travma sonrası 2-3 hafta içinde nokturnal ereksiyon veya cinsel aktivite sonrası priapizm oluşur. Sporadik olarak spiral kord yaralanmaları, internal üretrotomi, iskemik priapizm için yapılan şant cerrahileri, sünnet, Nesbit prosedürü, transrektal prostat biyopsisi, OHA ve prostat kanseri için yapılan brakiterapi sonrası gelişen non-iskemik priapizm vakaları bildirilmiştir. Non-iskemik priapizm ürolojik acil bir durum olarak değerlendirilmez ve %62 vakada spontan rezolüsyon gerçekleşir. Vakaların %40'ında erektil fonksiyon kaybı izlenir. Yapılan çalışmalarda klasik görüşün aksine non-iskemik priapizmde de

suprafizyolojik oksijen düzeylerinin korporal düz kas ve erektil fonksiyon kaybına yol açabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle non-iskemik priapizm tedavisi geciktirilmeden yapılmalıdır.

3.3. Tanı:

Anamnezde, birkaç hafta öncesinde meydana gelmiş perineal, pelvik ve genital travma varlığı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede penis tam rijit halde değildir. Pelvik ve genital muayenede travmaya ait izler değerlendirilmelidir. Nörolojik patolojiler için nörolojik muayene yapılmalıdır.

Laboratuvar testleri hematolojik patolojileri dışlamak için tam kan sayımı, beyaz hücre sayısı ve koagülasyon parametrelerini içermelidir. Korporal aspirat parlak, oksijenize kırmızı renktedir. Korporal aspiratta kan gazları ölçülmeli ve iskemik priapizm dışlanmalıdır. Non-iskemik priapizmde kan gazları ölçümü, arteriel kan gazı ile uyumludur.

Renkli Doppler USG ile penis ve perine değerlendirilmelidir. USG eşliğinde fistülün yeri karakteristik turbulan yüksek velositeli akımının görülmesi ile tespit edilebilir. Pudendal arteriografi ile fistül tanısı konulabilir. Arteriografi invaziv bir işlemdir ve non-iskemik priapizm için embolizasyon planlanan hastalarda yapılmalıdır.

3.4. Tedavi:

Geçmişte non-iskemik priapizmin erektil fonksiyon üzerine etkisi olmadığı ve dolayısıyla tedavinin acil olmadığı görüşü hakimdi ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda bu görüş değişmiştir. Arteriel artmış kan akımı ve suprafizyolojik oksijen düzeyleri korporal düz kas hücrelerinde nekroza yol açabilmektedir. Non-iskemik priapizm sonrası %40 ED görülebileceği bildirilmiştir. Non-iskemik priapizm tedavisi konservatif tedavileri, selektif arteriel embolizasyonu ve cerrahiyi içerir. Konservatif tedaviye yanıt alınamayan hastalarda embolizasyon düşünülmelidir.

3.4.1. Konservatif Tedaviler:

Perineal buz uygulaması ve kompresyon, var olan fistülün spontan kapanmasını sağlayabilir. Androjen deprivasyon tedavisi (leuprolid, bikalutamid, ketakonazol) ile nokturnal ereksiyonlar önlenerek fistülün spontan kapandığını bildiren vaka serileri bildirilmiştir. Korporal aspirasyon ve sempatomimetik tedaviler, arteriel priapizmde kullanılmaz.

3.4.2. Selektif Arteriel Embolizasyon:

Embolizasyon işlemi için geçici otolog pıhtı ve jel köpüğü veya kalıcı mikro-coil kullanılabilir. Embolizasyon tedavisi ile ED riski düşüktür ancak yüksek başarısızlık ve nüks oranları bildirilmiştir. Yapılan bir derlemede selektif arteriel embolizasyon ile başarı oranının %61,7-80, işlem sonrası ED oranının %0-33,3 arasında olduğu ve kullanılan materyallerin başarısızlık ve nüks oranlarını etkilemediği bildirilmiştir. Arteriel embolizasyona bağlı penil gangren, gluteal iskemi ve perineal abse gibi komplikasyonlar bildirilmiştir.

3.4.3. Cerrahi Tedavi:

Cerrahi fistül ligasyonu, transkorporal veya inguinoskrotal insizyonla ve intraoperatif

Doppler USG kullanılarak yapılabilir. Non-iskemik priapizm için yapılan cerrahi, teknik olarak zor ve yüksek postoperatif uzun dönem ED oranları (%0-50) nedeniyle, arteriel embolizasyonun kontrendike olduğu veya tekrarlayan başarısızlık durumlarında nadir olarak uygulanmaktadır. Non-iskemik priapizm sonucu uzun dönemde ED'ye bağlı PPI uygulanabilir.

4. Stuttering (rekürren veya intermittant) Priapizm:

4.1. Tanım ve Epidemiyoloji:

Stuttering priapizm, iskemik priapizmin tekrarlayıcı hali olarak tanımlanır. Ereksiyonlar kendini sınırlayıcıdır ve aralıklı detümesans periodları içerir. Ereksiyon süresi iskemik priapizme göre daha kısadır. Atakların sıklığı ve uzunluğu değişkendir. Tek bir atak uzamış iskemik priapizme progrese olabilir. Tedavisiz olgular, iskemik priapizmde olduğu gibi korporal fibrozis ve ED ile sonuçlanmaktadır. Tekrarlayıcı priapizm epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. OHA'lı hastalarda %42-64 oranında bildirilmiştir. Adölesanlarda bu oran %72'ye çıkmaktadır.

4.2. Etyoloji ve Patofizyoloji:

Stuttering priapizmin etyolojisi, iskemik priapizme benzer. OHA en sık karşılaşılan etyolojik faktör olmakla birlikte nörolojik hastalıklara bağlı ya da idiopatik olarak görülebilir. İnflamasyon, nitrik oksit (NO) metabolizması, vasküler reaktivite ve koagülasyon bozuklukları altta yatan patofizyolojik mekanizmalar olarak gösterilir. Özellikle endotelial NO yetersizliği, siklik guanozin monofosfat (cGMP) bağımlı protein kinaz ve fosfodiesteraz tip 5 azalmasına yol açarak, korporal düz kas tonusunda azalmaya ve sonuç olarak tekrarlayıcı priapizme yol açar. Bununla birlikte penil detümesansta rol oynayan RhoA ve Rho-kinaz seviyeleri, NO azalmasına bağlı azalmaktadır. Bu mekanizmalar birlikte azalmış vazokonstrüksiyona, kavernozal düz kas tonusu azalmasına ve cinsel uyarana artmış yanıta neden olur.

4.3. Tanı:

Anamnezde tekrarlayıcı, ağrılı ve uzamış ereksiyonların varlığı önemlidir. Ataklar ağır vakalarda günlük olabildiği gibi, birkaç ayda bir veya düzensiz şekilde tekrarlayabilir. Genellikle ataklar nokturnal başlar ve hastanın uyanması sonrası detümesans gelişmez. Fizik muayenede penis, iskemik priapizmde olduğu gibi tam ereksiyonda, ağrılı ve hassastır. Laboratuvar bulguları iskemik priapizm ile benzerdir. Altta yatan hastalık varlığı araştırılmalıdır.

4.4. Tedavi:

Tedavide amaç tekrarlayan atakları medikal tedavi ile engellemektir. Medikal sistemik tedaviye rağmen sık tekrarlayan atakları olan ve korporal fibrozise bağlı ED oluşan hastalarda PPI uygulanabilmeketdir. Atak esnasında başvuran hastalarda tedavi iskemik priapizm ile aynıdır.

- Alfa adrenerjik agonistler: Tekrarlayıcı priapizmde günlük oral kullanımının kullanılabileceği bildirilmiştir. Psodoefedrin ilk basamak tedavide önerilmektedir. OHA'ya bağlı tekrarlayan priapizmde

etilefrin (oral 5-10 mg/gün) %72 oranında atakları önleyerek kullanılmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalarda psodoefedrin ve etilefrin etkileri benzer bulunmuştur.

- **Hormonal tedaviler:** Hormonal manipülasyon ile T seviyelerinin düşürülerek androjenlerin ereksiyon üzerindeki etkileri süperse edilmesi amaçlanır. Bu amaçla GnRH agonistleri veya antagonistleri, antiandrojenler ve östrojenler benzer etkinlikle kullanılmaktadır. Bu tedavilere bağlı libido kaybı, jinekomasti, ED vb. yan etkiler görülebilir. Bu hormonal tedavilere ek olarak 5 alfa redüktaz inhibitörleri ve ketakonazol kullanımının fayda sağlayabileceği bildirilmiştir. Hormonal tedavilerde ilaç dozu ve kullanım süresi hakkında bir konsensus yoktur. Adölesanlar ve çocuklarda kullanımı önerilmez veya pediatrik endokrinolog ile birlikte karar verilmelidir. Fertilite beklentisi olan hastalarda spermatogenez üzerine olası olumsuz ertkileri nedeniyle önerilmemektedir.

- **Digoksin:** Kalp yetersizliğinde kullanılan pozitif inotrop kardiak glikozidtir. Digoksin düz kas tonusunu artırıcı etkisiyle penil detümesansı kolaylaştırır. Tekrarlayıcı priapizmde digoksin kullanımı ile (0,25-0,5 mg/gün) atak sayısı, hastane ziyaret sayısı ve yaşam kalitesini artırıcı etkiler bildirilmiştir. Libido azalması, iştahsızlık, kusma, bulantı, konfüzyon, bulanık görme, baş ağrısı, jinekomasti ve aritmi yan etkileri bildirilmiştir.

- **Terbutalin:** Terbutalin vazodilatasyon ve vasküler düz kas gevşemesini sağlayan beta adrenerjik agonistidir. Kullanımı sınırlıdır.

- **Gabapentin:** Antikonvülzan, anksiyolitik ve analjezik etkileri olan gabapentin voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını inhibe ederek T ve FSH seviyelerini düşürür. Önerilen doz 300 mg/gün'dür. ED ve anorgazmi yan etkileridir.

- **Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri:** Düşük doz (5mg/gün tadalafil) kullanımında paradoksal etki ile tekrarlayıcı priapizmde atakları önler. Kullanıma atak sırasında başlanmaz ve en az bir hafta sonrasında başlanmalıdır. Tekrarlayıcı priapizmin patofizyolojisinde rol oynayan NO-cGMP yolağı, disfonksiyonu düzelterek atakları önlediği varsayılmaktadır.

- **Intrakavernozal enjeksiyonlar:** Tekrarlayan priapizm olan ve Sistemik tedavi alan hastalar istenmeyen atak gerçekleştiğinde kendi kendine sempatomimetik enjeksiyonlar uygulayabilmektedir. En sık kullanılan ilaçlar fenilefrin ve etilefrindir. Hipertansiyon, aritmi ve koroner iskemi yan etkileri olabilir.

KAYNAKLAR

1. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A, Martinez-Salamanca JI, Minhas S, Serefoglu EC, Verze P, Boeri L, Capogrosso P, Cocci A, Dimitropoulos K, Gul M, Hatzichristodoulou G, Kalkanli A, Modgil V, Milenkovic U, Russo G, Tharakan T. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health 2021. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
2. Broderick, G.A., et al. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. J Sex Med, 2010. 7: 476
3. Zacharakis, E., et al. Penile prosthesis insertion in patients with refractory ischaemic priapism: early vs delayed implantation. BJU Int, 2014. 114: 576.
4. Costa, W.S., et al. Structural analysis of the corpora cavernosa in patients with ischaemic priapism. BJU Int, 2010. 105: 838.

5. Rezaee, M.E., et al. Are We Overstating the Risk of Priapism With Oral Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors? J Sex Med, 2020. 17: 1579.
6. Burnett, A.L., et al. Priapism: new concepts in medical and surgical management. Urol Clin North Am, 2011. 38: 185.
7. Burnett, A.L., et al. Standard operating procedures for priapism. J Sex Med, 2013. 10: 180.
8. Levey, H.R., et al. Medical management of ischemic stuttering priapism: a contemporary review of the literature. Asian J Androl, 2012. 14: 156.
9. Saffon Cuartas, J.P., et al. Treatment of Priapism Secondary to Drugs for Erectile Dysfunction. Adv Urol, 2019. 2019: 6214921.
10. Ramstein, J.J., et al. Clinical Outcomes of Periprocedural Antithrombotic Therapy in Ischemic Priapism Management. J Sex Med, 2020. 17: 2260.
11. Lue, T.F., et al. Distal cavernosum-glans shunts for ischemic priapism. J Sex Med, 2006. 3: 749
12. Ortaç, M., et al. Anatomic and Functional Outcome Following Distal Shunt and Tunneling for Treatment schemic Priapism: A Single-Center Experience. J Sex Med, 2019. 16: 1290.
13. Ralph, D.J., et al. The immediate insertion of a penile prosthesis for acute ischaemic priapism. Eur Urol, 2009. 56: 1033.
14. Liguori, G., et al. The management of stuttering priapism. Minerva Urol Nefrol, 2020. 72: 173.
15. Yucel, B., et al. Penile Prosthesis Implantation in Priapism. Sex Med Rev, 2018. 6: 310.
16. Hatzichristou, D., et al. Management strategy for arterial priapism: therapeutic dilemmas. J Urol, 2002. 168: 2074.
17. Vagnoni, V., et al. High-flow priapism after T-shunt and tunneling in a patient with ischemic priapism. Turk J Urol, 2020. 46: 488.

Penil Fraktür

Fatih ÖZKAYA

13 Bölüm

Penis fraktürü, nadir görülen ancak olduğundan az bildirilen ürolojik bir acildir. Penis fraktürü tabiri aslında doğru bir deyim olmayıp, doğrusu tunika albuginea yırtığıdır. Fraktürün birçok nedeni vardır ancak, genellikle ereksiyondaki penisin cinsel ilişki sırasında fizyolojik olmayan bir şekilde bükülmesi sonucu gelişir.

Penis fraktürü ilk kez 1000 yıl önce Abul Kasem tarafından rapor edilmiştir. Bugüne kadar en büyük seriler 172 hasta ile Zargooshy tarafından İran'dan, 142 olgu ile El-Housseiny tarafından Mısır'dan ve 84 vaka ile Yapanoğlu ve Özbey tarafından Türkiye'den bildirilmiştir. Penil fraktür genellikle genç erişkinlerde görülen gerçek ürolojik bir acil olup, doğru şekilde tedavi edilmez ise, önemli fiziksel, fonksiyonel ve fizyolojik sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle tanısı hızlı ve doğru konulmalı ve en uygun şekilde tedavi edilmelidir.

ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ:

Cinsel ilişki sırasında fizyolojik olarak peniste intrakorporal basınç 180 mmHg kadar artmaktadır. İntrakavernozal basınç 1500 mmHg olduğunda, tunika albugineada yırtık oluşur. Erişkin erkeklerde tunika kalınlığı dorsalde 2 mm kalınlığında olup, ereksiyon sırasında ventrale yani üretraya doğru yaklaştıkça 0.25-0.50 mm'ye kadar incelmektedir. Bu nedenle rüptürler çoğunlukla ventralde olmaktadır.

Penis fraktürünün nedenleri; eğitim durumu, kültürel alışkanlıklar ve cinsel eğitim ile ilişkili olup, değişik serilerde farklı nedenler bildirilmiştir. En sık nedenler travmatik koitus, mastürbasyon, erekte peniste yapılan uygunsuz manevralar ve yatakta dönme hareketleri olarak bildirilmiştir.

Nadir nedenler, yataktan düşme, at tepmesi, kapıya çarpma, erekte penisi dar pantolona yerleştirme, klozet kapağına sıkıştırma, ağaçtan düşme, şişe içerisinde mastürbasyon yapma vb. olarak sıralanabilir.

Koital tunika albuginea rüptürü, genellikle tek taraflı, proksimale yakın ve ventralde oluşur. Sağ tarafta görülme sıklığı %75, sol tarafta ise %25 olarak bildirilmiştir. Bu



Resim 1. Patlıcan Görünümü

da sağ-sol el kullanma oranları ile uyumlu olup, rüptürlerin çoğunluğunun erekte penisi bükme ile gerçekleştiğine işaret etmektedir. Bilateral korporal rüptür oranı % 4-10 olarak bildirilmesine rağmen, eşlik eden korpus spongiozum ve üretra rüptürü % 0 ila 40 arasında rapor edilmiştir.

TANI:

Tunikal rüptür sırasında hasta ve/veya partnerinin bir kırılma sesi duyması ve ardından şiddetli ağrı ile ani ereksiyon sonlanması oldukça tipiktir. Bugüne kadar birçok pahalı, zaman kaybettirici ve gereksiz tanı aracı tanımlanmasına rağmen, penis fraktürü tanısı için hikâye ve klinik değerlendirme genellikle yeterli olmaktadır. Penil ağrı, morarma ve hematom oluşumuna bağlı ***"patlıcan görünümü"*** fraktür için patognomoniktir. Penil deviasyon genellikle yırtığın aksi yönünde olur (Resim 1). Eğer tunika albuginea ile birlikte Buck's fasyası da zedelenmişse, hematom Kolles fasyası boyunca perine, skrotum ve alt batına doğru yayılarak ***"kelebek (butterfly)"*** görünümü oluşturur (Resim 2). Üretral meada kan görülmesi, gros hematüri ve idrar yapamama eşlik eden üretral rüptür için uyarıcı olmalıdır. Ancak bu belirtilerin yokluğu üretral travma varlığını ekarte ettirmez. Üretrografi, üretral yaralanmayı göstermede çok yararlı olmasına rağmen, yalancı-negatiflik oranı % 15'tir (Resim 3). Bu nedenle günümüzde cerrahi eksplorasyondan hemen önce varsa dikkatlice fleksible üretroskopi yapılması önerilmektedir (Resim 4).

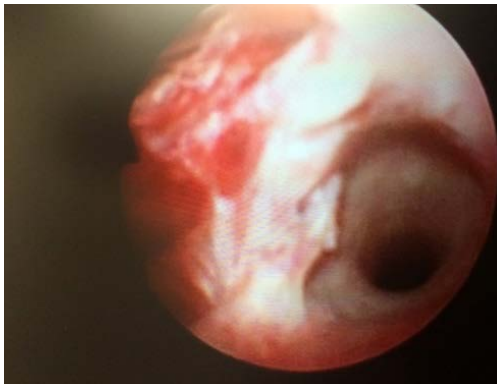
Kavernozografi yıllarca kullanılmış an-



Resim 2. Kelebek (Butterfly) Görünümü



Resim 3. Fraktür Esnasında Oluşan Üretral Yaralanmanın Üretrografi Görüntüsü

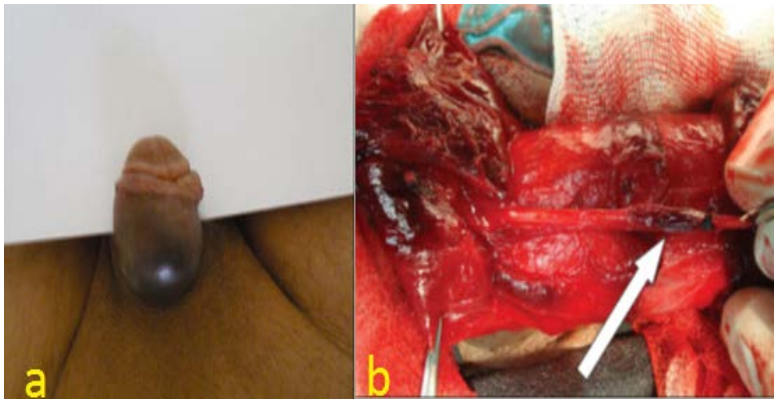


Resim 4. Fraktür Nedeniyle Oluşan Üretral Yaralanmanın Fleksible Üretroskopi Görüntüsü

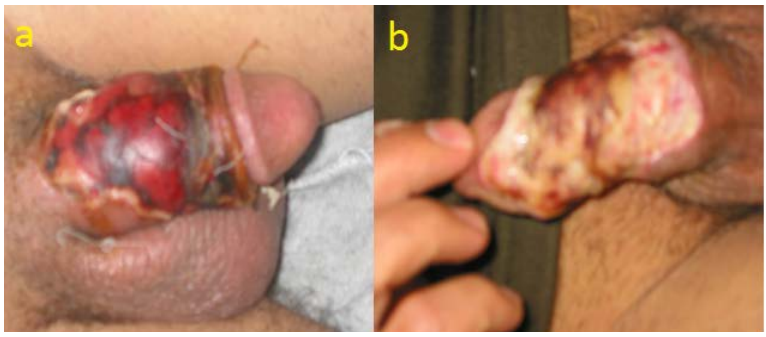
cak yalancı negatiflik, priapizm ve infeksiyon riskleri taşıdığından günümüzde terkedilmiştir.

Penil Ultrasonografi (USG) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yapılabilir, ancak tanıya katkısı fazla olmayıp, zaman kaybına yol açmakta ve ekstra maliyet oluşturmaktadır. Ancak akademik çalışmalar ve yeni bilgiler elde edilmesi amacıyla bu tetkiklerin kullanılması yanlış değildir.

Ayırıcı tanıda izole yüzeyel dorsal ven rüptürü ve penis derisinde nekroza yol açan penil violasyon akılda tutulmalıdır (Resim 5 ve 6).



Resim 5. Yüzeyel Dorsal Ven Rüptürü



Resim 6. Penil violasyon

TEDAVİ:

Günümüze kadar üç farklı metod uygulana gelmiştir: 1. Geleneksel konservatif tedavi, 2. Erken cerrahi tedavi, 3. Gecikmiş cerrahi tedavi.

Konservatif Tedavi:

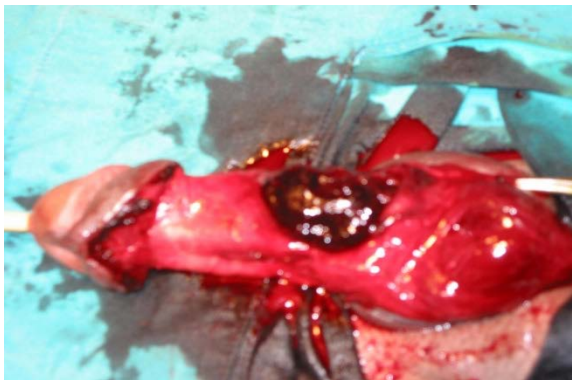
Geçmişte bu yöntem sık uygulanmasına rağmen, günümüzde çok tercih edilmemektedir. Günümüzde yalnızca korkudan dolayı cerrahi kabul etmeyen hastalara uygulanmaktadır. Bu nedenle konservatif tedavi ile ilgili literatür oldukça zayıftır. Kliniğimizde 42 hastanın yalnızca 5'i (%11.9) cerrahi kabul etmediğinden konservatif yöntemlerle tedavi edilmiş ve sonuçları cerrahi yöntemle karşılaştırıldığında, daha kötü olduğu sonucuna varılmıştır. Konservatif tedavide transüretral sonda konularak penis baskılı şekilde sarılır, antibiyotik, antienflamatuar, soğuk uygulama ve sedasyon ile beklenir. Hastanede kalış süresi genellikle uzun olup ortalama iki haftadır. Komplikasyon oranı % 80'lere kadar çıkmaktadır. Sık görülen komplikasyonlar; hematomun büyümesi, enfekte olması, apse formasyonu, arteriovenöz fistül, penil eğrilik, ağrılı ereksiyon, erektil disfonksiyon (ED) ve penil nodül olarak sıralanabilir.

Erken Cerrahi Tedavi:

Günümüzde erken cerrahi, düşük komplikasyon oranı, hastanede kısa kalış süresi, iyi sonuçlar ve yüksek hasta memnuniyeti nedenleriyle altın standart olarak kabul edilmektedir.

Erken cerrahi tedavinin prensipleri sırasıyla aşağıda belirtilmiştir:

- Profilaktik antibiyotik
- Fleksible üretroskopi
- Üretral kateterizasyon (üretral rüptür yok ise)
- Sirkumsizyon insizyonu
- Hematom boşaltılması
- Yırtık alanı, üretral, spongiozal ve venöz kontrol (Resim 7)
- Kanayan damarların ligasyonu
- Minimal yara debritmanı
- Tunika albuginea yırtığının sütüre edilmesi
- Üretral rüptür varsa onarımı
- Artifisyel ereksiyon (penil kurvatür ve



Resim 7. Tunika Albugineada Rüptür Alanı



Resim 8. Operasyon Sırasında Artifisiyel Ereksiyon



Resim 9. Operasyon Bitiminde Yumuşak Sargı

diğer yırtık alanlarının saptanması için, Resim 8)
- Penil kurvatür mevcut ise düzeltilmesi
- Penröz dren ve yumuşak sargı (Resim 9)

Gecikmiş Cerrahi Tedavi:

Erken cerrahi standart tedavi olmasına rağmen, bazı hastalar utanma duygusu, kırsalda yaşam, ulaşım problemleri ve ekonomik nedenlerden dolayı geç başvurmaktadırlar.

Bu hastalarda yaygın ödem ve frajil dokular nedeniyle degloving zor olabilir ve önemli komplikasyonlara yol açabilir. Bu hastaları, ödemli dokuların azalması için 7-14 gün süre ile konservatif tedavi ile bekletmek ve daha sonra cerrahi uygulamak daha iyi sonuçlara yol açabilmektedir. Gecikmiş cerrahide yapışık dokular nedeniyle sirkumsizyon insizyonu yerine rüptür alanının üzerinden direkt insizyon yapmak daha doğru olur. Diğer cerrahi prensipler, erken cerrahi ile aynıdır.

KAYNAKLAR

1. Taha, S.A., et al., *Fracture of the penis: surgical management.* Int Surg, 1988. 73(1): p. 63-4.
2. Zargooshi, J., *Penile fracture in Kermanshah, Iran: the long-term results of surgical treatment.* BJU Int, 2002. 89(9): p. 890-4.
3. Ibrahiem el, H.I., et al., *Penile fracture: long-term outcome of immediate surgical intervention.* Urology, 2010. 75(1): p. 108-11.
4. Yapanoglu, T., et al., *Seventeen years' experience of penile fracture: conservative vs. surgical treatment.* J Sex Med, 2009. 6(7): p. 2058-63.
5. Al-Shaiji, T.F., J. Amann, and G.B. Brock, *Fractured penis: diagnosis and management.* J Sex Med, 2009. 6(12): p. 3231-40; quiz 3241.
6. Ozbey, I., *Penile fracture: Conservative vs. surgical treatment.* European Society for Sexual Medicine Today, 2010(20): p. 9-11.

Böbrek ve Üreter Yaralanmaları

Osman ERGÜN, Alim KOŞAR

14 Bölüm

BÖBREK YARALANMASI

Epidemiyoloji, etiyoloji, patofizyoloji:

Böbrek yaralanmaları tüm travmaların yaklaşık %1-5'ini teşkil etmektedir ve erkeklerde kadınlara oranla üç kat daha sık gözlenmektedir. Abdominal travmaların %10'unu oluşturur. Genitoüriner sistemin travmatik yaralanmaları içinde en sık görüleni böbrek yaralanmalarıdır. Böbrek yaralanmalarının çoğunluğu, cerrahiye gereksinim olmadan konservatif olarak yönetilebilmektedir. Böbrek travmaları künt ve penetran olarak sınıflandırılmaktadır.

Künt böbrek yaralanmaları sıklıkla motorlu araç kazaları, yüksekten düşme ve şiddet içeren saldırılar sonrası meydana gelebilir. Künt travmaların en sık nedeni trafik kazalarıdır. Hareket halinde ani yavaşlamalar veya alınan darbeye bağlı ezilmeler böbrek parankiminde kontüzyon veya yırtılma ile sonuçlanabilir. Künt böbrek yaralanmalarında, böbrek damarlarında ki yaralanma % 5'ten az görülmektedir.

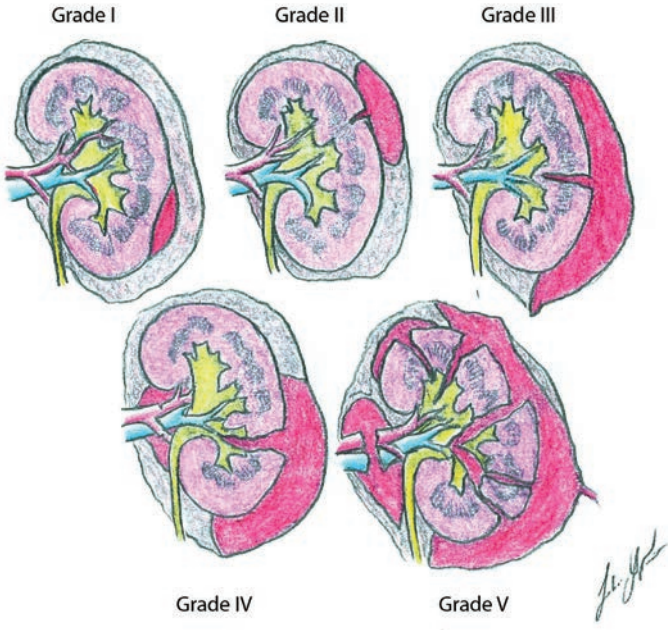
Penetran (delici-kesici) böbrek yaralanmalarının en sık nedenleri, ateşli silahlar (%86) ve delici-kesici eşyalar ile yapılan saldırılara bağlıdır. Genellikle hastalardaki klinik tablo ve seyir künt yaralanmalara göre daha ciddidir. Yaşanılan coğrafi bölgenin nüfus yoğunluğuna göre böbrek yaralanmasına neden olan etkenin tipi değişiklik arz etmektedir. Kentsel bölgelerde penetran travmaların görülme yüzdesi artar; bu oran %20 ve üzerine çıkabilir. Tüm böbrek yaralanmalarının %4'ünü ateşli silah yaralanmaları oluşturmaktadır. Ateşli silahlara bağlı yaralanmalarda büyük parankimal hasarlar gözlemlenebilir ve genellikle çoklu organ yaralanması eşlik etmektedir. Ateşli silah yaralanmasının ilk değerlendirmesinde, neden olan silahın özellikleri ve merminin balistiği en önemli faktörlerdir. Yumuşak doku hasarında en önemli faktör merminin hızı ve boyutudur. Mermi hızı ne kadar yüksek olursa dokuda oluşturduğu kavite de o kadar geniş olur. Tabancalar genellikle düşük hızlı silahlar olarak nitelendirilirler. Penetran yaralanmalar; parankim, damar pedikülü veya toplayıcı sistemde direkt doku hasarına neden olurlar.

Tablo 1. AAST böbrek yaralanması derecelendirme ölçeği

Derece *	Yaralanmanın Tipi	Yaralanmanın tanımı
1	Kontüzyon	Mikroskopik veya makroskopik hematüri, ürolojik çalışmalar normal.
	Hematom	Subkapsüler, Laserasyon yok ve genişleme yok
2	Hematom	Genişleme göstermeyen retroperitona sınırlı peri-renal hematom.
	Laserasyon	< 1 cm derinliğinde kortikal laserasyon, üriner ekstravazasyon yok.
3	Laserasyon	Üriner ekstravazasyonun veya toplayıcı sistem hasarının eşlik etmediği, > 1 cm kortikal laserasyon.
4	Laserasyon	Korteks ve medulladan toplayıcı sistemin içine uzanan parankimal laserasyon
	Vasküler	Hemaoraji ile birlikte ana renal arter veya ven yaralanması
5	Laserasyon:	Parçalanmış böbrek.
	Vasküler:	Böbreği devaskülerize edecek şekilde böbrek hilusunda avülsiyon

*Bilateral yaralanmalarda derece III e kadar, bir üst derece olarak kabul edilir

En sık kullanılan sınıflama sistemi AAST (American Association for the Surgery of Trauma) sistemidir. Valide olan bu sistem, klinik ve prognostik açıdan önemlidir ve hastaya müdahale ihtiyacını öngörmemizde yardımcı olmaktadır (Tablo 1, Resim 1). Bu sistem, bilgisayarlı tomografi veya direk eksplorasyonda elde edilen verilere dayanmaktadır.



Resim 1.

Tanısal Değerlendirme

Travmaya maruz kalan kişinin vital bulguları ilk müdahaleden, hastanın durumu stabil hale gelip, değerlendirme ve evreleme süreci bitene kadar ölçülmeli ve düzenli olarak kaydedilmelidir. Hastanın hikâyesinden majör bir yaralanma ile mi yoksa minör bir yaralanma ile mi karşı karşıya olduğumuzu öngörmeye çalışmalıyız. Mesela majör yaralanma açısından hızlı deselarasyon (düşme, yüksek hızlı motorlu araç kazaları) veya flank bölgeye alınan direkt darbe hikâyesi önemlidir. Hastanın travma öncesinde, bir böbrek rahatsızlığına veya anomalisine sahip olup olmadığının bilinmesi önemlidir. Önceden var olan anormallikler minör bir travmayı bile komplike hale getirebilirler.

Fizik muayene tam ve detaylı yapılmalıdır. Fizik muayene, delici-kesici alet yaralanmalarında ve kurşunlanmalarda ayrı bir önem arz eder. Giriş ve çıkış noktalarının tespiti önemlidir. Giriş deliğinin durumundan, penetran travmanın derinliğini ön görebilmek çoğu zaman mümkün değildir. Çıkış yaraları ise genelde daha büyüktür ve bir mermi nadiren direkt bir yol izleyerek vücuttan çıkar. Yumuşak doku ve kemik, merminin yönünü değiştirebilir ve eğer mermi parçalanırsa ikincil mermiler oluşur ki bunlar birden çok çıkış deliği oluşturabilir. Hematüri, yan ağrısı, ekimoz, abrazyon, kaburga kırığı, abdominal distansiyon ve/veya kitle ve hassasiyet durumlarında olaya böbreğinde eşlik ettiğinden şüphelenilmelidir. Hastaneye kabulde hemodinamik stabilite değerlendirilmelidir. Bilinci açık hastaların kendisinden, olayın tanıklarından ve kurtarma ekibinden olayın zamanlaması ve oluş şekli ile ilgili mümkün olduğunca fazla bilgi alınmalıdır.

Travma hastasında yapılması gereken temel laboratuvar testleri; idrar tahlili, hematokrit ve bazal kreatin ölçümüdür. Laboratuvar testleri, travma hastasının özelliklerine göre ilerleyen değerlendirme periyodunda kişiselleştirilebilir. Travmadan sonra genellikle olguların idrar tahlillerinde makroskopik veya mikroskopik hematüri tespit edilebilir. Ancak hematüri tipinin minör ve majör travma ayrımında herhangi bir duyarlılık veya özgüllüğü yoktur. Minör yaralanmalarda makroskopik, majör yaralanmalarda ise mikroskobik hematüri görülebilir.

Üreteropelvik (UP) bileşke yaralanmalarının yaklaşık %50'sinde makroskopik veya mikroskopik hematüri yoktur. Bu nedenle hematürinin derecesi ile böbrek yaralanmasının şiddeti arasında tam bir ilişki yoktur.

Vital bulgular ile birlikte seri hematokrit ölçümlerinin kombinasyonu, hastanın değerlendirme sürecinde önemlidir. Çoğu travma hastası genellikle yaralanma meydana geldikten sonra 1 saat içinde değerlendirilir. Dolayısı ile ölçülen ilk kreatinin değerleri yaralanma öncesi böbrek fonksiyonunu gösterir. Travmanın ilk saatlerinde tespit edilen artmış kreatinin seviyeleri daha önceden var olan bir böbrek patolojisini düşündürür.

Klinik bulgular ve yaralanmanın mekanizmasına bağlı olarak böbrek yaralanmasından şüphelenilen olgularda radyografik görüntüleme şekline karar verilir. Radyolojik görüntüleme endikasyonları şu şekilde özetlenebilir: 1- Hemodinamik olarak stabil ve böbrek yaralanması olasılığı olan tüm penetran travma hastaları (abdomen, flank ve alt göğüs bölgesine), 2- Motorlu araç kazası ve yüksekten düşme gibi durumlarda görülen, ani hız kaybının oluştuğu tüm

künt travmalar, 3- Makroskopik hematüri ile seyreden tüm künt travmalar, 4- Hipotansiyon ile seyreden tüm künt travmalar, 5- Büyük büyütmede her sahada 5'ten fazla eritrosit görülen tüm pediatrik hastalar ve cerrahi girişim gereken hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar.

Ultrasonografi (USG)

USG, genel manada medikal alanda çeşitli avantajlarından dolayı en sık kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir. Ancak travma hastalarının değerlendirilmesinde; USG, laserasyonları tespit edebilir fakat derinliğini ve yaygınlığını değerlendiremez; ekskresyon veya idrar kaçağı gibi fonksiyonel konularda yeterli bilgi vermez. Dolayısı ile travma hastalarında, akut durumun tespitinde değil parankimal lezyonların veya hematomların rutin takibinde ve stabil yaralanmaların seri takibinde kullanılabilir. Aynı zamanda ürinom rezolüsyonunun değerlendirilmesinde de kullanılabilir.

İntravenöz Piyelografi (IVP)

Travma hastalarının değerlendirilmesinde IVP'nin kullanılması istenilen derecede efektif değildir. IVP eğer kullanılabilir tek yöntem ise kullanımı tavsiye edilmektedir. IVP; böbreklerin mevcut olup olmadığı, parankim durumu ve toplayıcı sistem bütünlüğü konusunda bilgi sağlayabilir. IVP'de gözlemlenen nonfonksiyone böbrek görünümü; ağır böbrek hasarının, pedikül yaralanmasının veya parçalanmış böbreğin işareti olabilir. Kontrast madde ekstravazasyonu ise; kapsülü, parankimi ve toplayıcı sistemi içeren ağır travma derecesini ortaya koyabilir. Acil laparotomiye giden stabil olmayan hastalarda, IVP normal fonksiyon gösteren bir karşı böbrek olup olmadığı konusunda bilgi sağlaya bilir. Teknik; 2 ml/kg IV kontrast enjeksiyonundan 10 dakika sonra tek bir film çekimini içerir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Böbrek yaralanmalarında tercih edilen görüntüleme yöntemi kontrastlı BT'dir. BT, stabil hastaların değerlendirilmesinde en iyi metottur. Yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. BT'nin; yaralanmanın yerleşimini doğru tanımlama, kontüzyonları ve devitalize segmentleri tespit edebilme, retroperitonu görüntüleyebilme ve hematomu ortaya koyma ve eş zamanlı abdomen ve pelvis incelenmesine olanak sağlama gibi avantajları vardır. Önemli anatomik detayları ortaya koyar; laserasyonun yerleşimini ve derinliğini, ilişkili abdominal yaralanmaların olup olmadığını ve karşı böbreğin var olup olmadığını ortaya koyar.

BT'de majör böbrek yaralanmasını düşündüren bulgular; vasküler hasarı düşündüren medial hematom, renal pelvis veya UP bileşke avülsiyon hasarını düşündüren medial idrar ekstravazasyonu ve arteriyel hasarı düşündüren parankimal kontrast tutulumunun olmayışıdır. Toplayıcı sistem yaralanmaları, rutin spiral BT'de gözden kaçabilir. Bu nedenle, travma şüphesi olan olgularda tarama kontrast madde verildikten 10-15 dakika sonra tekrar yapılmalıdır. Özetle tomografinin arteriyal faz görüntüleri ile vasküler yaralanmalar ve ekstravazasyon bulguları daha iyi değerlendirilebilirken, nefrogram fazında parankim kontüzyonları veya laserasyonlar ortaya konulabilir. Gecikmiş faz görüntüleri ise toplayıcı sistem hasarını daha iyi gösterebilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Sintigrafi

MRG künt böbrek travmalarında duyarlı olmasına rağmen çok yaygın kullanılmamaktadır. MRG'de görüntüleme süresi uzundur ve görüntüleme esnasında hastaya hızlı müdahale şansı biraz daha azdır, dolayısı ile BT olanağı yoksa, hastanın iyot alerjisi varsa veya olgunun BT bulguları şüpheli ise kullanışlı olabilir. Radyonükleid taramalar, genellikle travmanın akut fazından çok, travma hastasının takibinde böbrek fonksiyonları açısından kullanılmaktadır.

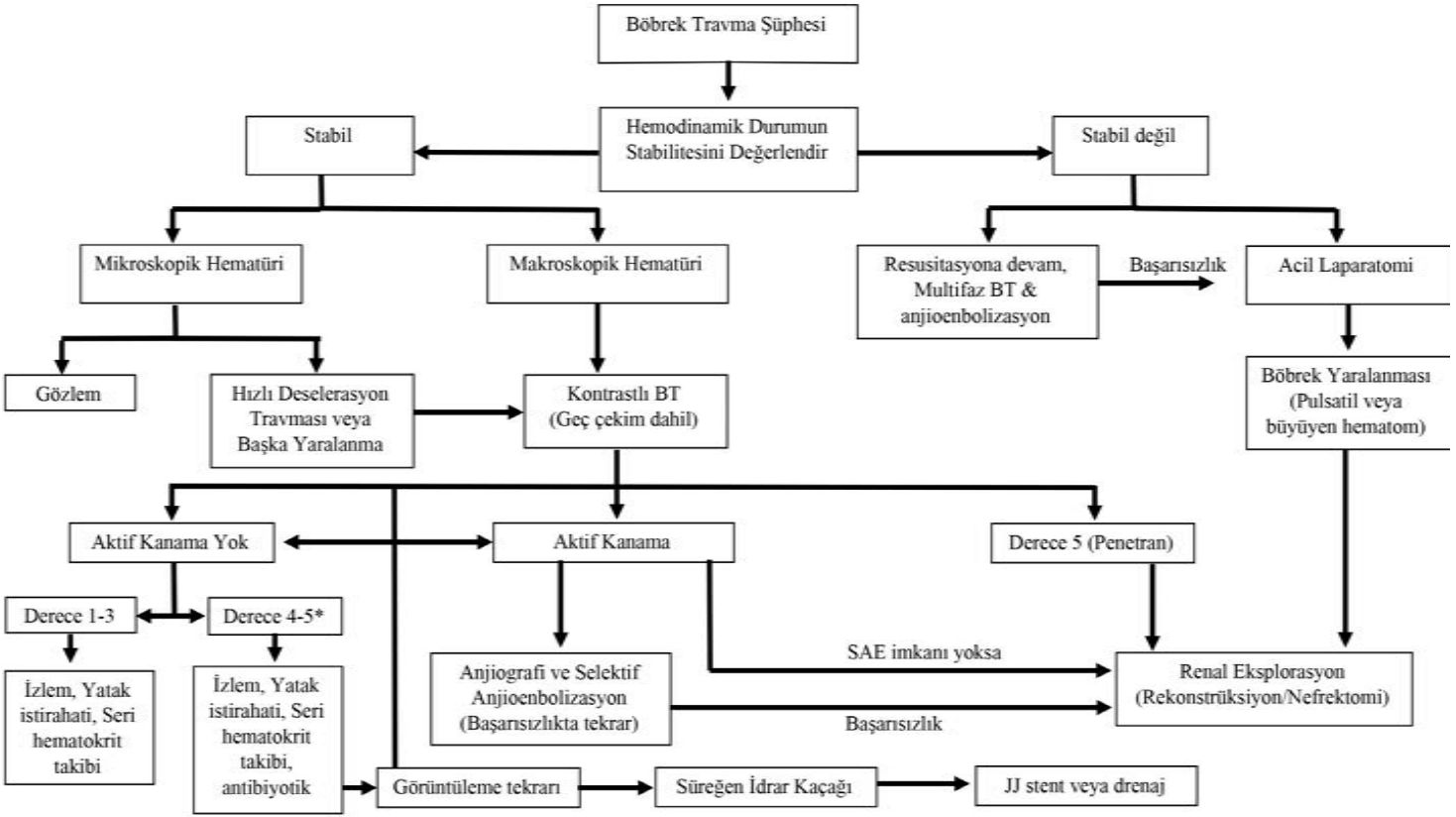
Travma Yönetimi:

Künt travmalar: Böbrek yaralanmalarının yönetiminde karar verdirici ve yönlendirici temel parametre, hastanın hemodinamik olarak stabil olup olmama durumudur. Travma konusunda artan bilgi ve deneyimimizle birlikte gelişen teknolojinin yardımı ile günümüzde konservatif yönetim biçimi çoğu böbrek yaralanmasında tedavi seçeneği haline gelmiştir. Primer konservatif yönetimin, kısa ve uzun dönem morbiditede artış oluşturmadan, düşük nefrektomi oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. BT ile iyi değerlendirilmiş, hemodinamik olarak stabil, grade I-III arası böbrek yaralanmasına sahip hastalar, neden ne olursa olsun, eğer laparotomi gerektiren eşlik eden başka bir organ veya doku yaralanması yok ise, konservatif olarak yönetilebilir.

Grade IV-V travmalarda ciddi böbrek hasarı mevcuttur. Bu tip böbrek yaralanması olan hastaların çoğunluğunda başka organ ve dokuların majör yaralanmaları da eşlik etmektedir. Klinik pratikte bu grup hastalar, çoğu zaman eşlik eden böbrek yaralanmaları için diğer branşlarca eksplore edilmekte ve bu aşamada istenen peroperatif konsültasyon sonucunda, çoğu zaman süreç nefrektomi ile sonuçlanmaktadır. Ancak güncel veriler ışığında seçilmiş olguların çoğu konservatif yönetimle tedavi edilmelidir.

Penetran travmalar: Geleneksel yaklaşımda, penetran böbrek yaralanmaları cerrahi olarak tedavi edilmekte idi. Ancak günümüzde ateşli silah yada bıçak ile oluşan penetran böbrek yaralanmaları, seçilmiş stabil hastalarda konservatif olarak yönetilmektedir. Bu şekilde yapılan konservatif yaklaşımlar ile, kesici aletlere bağlı yaralanmalarda %50, ateşli silah yaralanmalarında % 40'ın üzerinde başarılı sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir. Eğer kesici aletin giriş bölgesi, anterior aksiller hattın posteriorunda ise bu tip yaralanmaların %88'i non operatif olarak yönetilebilir. Konservatif yöntemle tedavisi planlanan ve yüksek dereceli (grade 4-5) yaralanmaya sahip tüm hastaların düzenli aralıklarla yapılacak hematokrit takipleri ile yakından gözlemlenmesi gerekir. Minör, düşük hızlı ateşli silaha veya kesici alete bağlı yaralanmalar konservatif olarak yönetilebilir ve iyi sonuçlara sahiptir. Aksine, yüksek hızlı ateşli silah yaralanmalarına bağlı doku hasarı daha ciddidir ve nefrektomi gerekli olabilir. Ateşli silah yaralanmalarında; hilum etkilenmişse, devam eden kanama bulguları mevcutsa ve üreter yaralanması veya böbrek pelvis laserasyonu varsa eksplorasyon düşünülmelidir.

EAU Ürolojik Travma Kılavuzu'nun böbrek yaralanmalarındaki tedavi yönetim algoritması Şekil 1'de özetlenmiştir.



*Derece 5 penetran yaralanmalar hariç

BT: Bilgisayarlı Tomografi, SAE: Selektif Anjioenbolizasyon

Şekil 1. Böbrek Yaralanması Yönetimi

Tedavi seçenekleri:

Girişimsel radyoloji: Selektif anjiyografik embolizasyon, acil açık cerrahi endikasyonu olmayan ama aktif kanaması olan hastaların tedavisinde ilk seçenektir. Anjiyografi için ana endikasyonlar: aktif kanamanın embolizasyonu, psödoanevrizma ve vasküler fistüldür. Embolizasyon hastaların % 75'ini nefrektomiden korur. Penetran böbrek yaralanmalarında embolizasyonun başarısızlığı 3 kat daha fazladır.

Cerrahi yaklaşım: Böbrek yaralanmalarında eksplorasyona gerek olup olmadığı; yaralanmanın tipi, transfüzyon gereksinimi, BUN, kreatin seviyesi ve yaralanmanın derecesine göre öngörülebilir. Böbrek eksplorasyonunun endikasyonları kesin ve rölatif olarak ikiye ayrılır. Kesin endikasyonlar: 1- Şok tablosu ile birlikte olan hemodinamik instabilite, 2- büyüyen/pulsatil hematom, 3- böbrek pedikülü avülsiyon şüphesi (grade V), 4- UP bileşke bütünlüğünde bozulmadır. Rölatif endikasyonlar ise: doku beslenme bozukluğu ile birlikte olan üriner ekstravazasyon, kolon/pankreas yaralanması ile birlikte olan böbrek yaralanması ve geç tanı konulan arteryel yaralanmadır. Böbrek yaralanmalarında yapılan eksplorasyonun hedefi kanamayı kontrol etmek ve böbreği korumaktır.

Böbrek yaralanmalarının cerrahi tedavisinde genellikle transperitoneal yaklaşım önerilmektedir. Böbrek pedikülüne ulaşmak için, posterior pariyetal periton ile aortanın üzerinden ve inferior mezenterik venin medialinden insize edildiği yol veya psoas kas fasiası planından künt diseksiyonun uygulandığı teknik kullanılmaktadır. Böbrek eksplorasyonu esnasında travma nedeni ile bozulmuş olan anatomik yapıların izin verdiği ölçüde normal anatomik planda diseksiyon yapılmalı, cerrahi nirengi noktalarına dikkat edilmelidir. Santral veya genişleyen hematomlar; renal pedikülün, aortanın veya vena kavanın yaralanmasını gösterir ve yaşamsal öneme haizdir. Travma sonrası yapılan eksplorasyonda böbreğin onarılması düşünülüyorsa, böbrek bölgesi tamamen incelenmeli, ölü dokular debride edilmeli, kanayan damarlar tek tek sütür ile ligate edilmeli, toplayıcı sistem su sızdırmaz olarak kapatılmalı ve parankimal defektler uç uca yaklaştırılarak dren konulmalıdır.

Böbreğin onarımı çoğu böbrek yaralanması olgusunda mümkündür. Eksplorasyon esnasında hastaların nefrektomiye gitme oranları %13'tür. Nefrektomi yapılan olgular; genellikle penetran yaralanmalı, yüksek oranda transfüzyon ihtiyacı olan, hemodinamik olarak instabil ve yüksek yaralanma skorlu vakalardır.

Takip:

Böbrek yaralanması olup konservatif olarak tedavi edilen olgularda, komplikasyon riski yaralanmanın derecesi ile birlikte artar. Travma sonrası 2-4 gün içinde tekrarlayan görüntülemeler gözden kaçan yaralanmaları ve komplikasyon riskini minimize eder. Üzerinde tartışılan bir konu ise; travma hastalarının takibinde hangi görüntüleme yönteminin, hangi sıklıkta kullanılacağı konusundadır. Grade 1-4 yaralanması olan ve uzun süredir klinik olarak iyi olan hastalarda tekrarlayan görüntülemelere gerek yoktur. Nükleer taramalar onarım sonra-

sında böbrek fonksiyonundaki iyileşmeyi takip etmede kullanışlıdır. Takip, iyileşme tamamlanana ve laboratuvar bulguları stabilize olana kadar devam etmelidir. Bununla birlikte yıllar boyu latent renovasküler hipertansiyon açısından da kontrol edilmelidirler.

Erken komplikasyonlar yaralanmadan sonra 1 aydan kısa sürede oluşur. Bunlar; kanama, enfeksiyon, perinefrik apse, sepsis, üriner fistül, hipertansiyon, üriner ekstravazasyon ve ürinomadır. Geç komplikasyonlar; kanama, hidronefroz, taş oluşumu, kronik pyelonefrit, hipertansiyon, arteriovenöz fistül ve psödoanevrizmadır. Geç retroperitoneal kanama hayatı tehdit edebilir ve selektif anjiyografik embolizasyon tercih edilen tedavidir. Perinefrik apse oluşumu en iyi perkütan drenaj ile yönetilmekte olup bazen açık drenajda gerekli olabilir.

Gecikmiş anlamlı hematüri ortaya çıkması, sıklıkla arteriovenöz fistüle işaret eder ve sıklıkla penetran travma sonrası gözlenir. Semptomatik fistüllerde perkütan embolizasyon çoğunlukla efektiftir fakat geniş olanlar cerrahiye gereksinim duyabilirler.

Multi travmalı hastalarda böbrek yaralanması:

Künt ve penetran abdominal yaralanmaların yaklaşık %8-10'u böbrekleri içermektedir. Penetran böbrek yaralanmalarında eşlik eden başka doku ve organ yaralanması insidansı %77-100 arasındadır. Ateşli silah yaralanmalarında kesici alet yaralanmalarına göre daha fazla komşu organ yaralanması görülebilir. Çoğu multi travma olgusunda, böbrek konservatif yöntemlerle korunabilir ve komplikasyon oranları %15'tir. Böbrek yaralanmalı multi travma hastalarında en önemli yaralanma hangi organ veya dokuda ise o temelde değerlendirilmelidirler. Cerrahi müdahale seçilen olgularda tüm ilişkili abdominal yaralanmalar eş zamanlı yönetilmelidir. Konservatif yaklaşım göz önüne alındı ise tüm yaralanmalar bağımsız değerlendirilmelidir.

İyatrojenik böbrek yaralanmaları:

İyatrojenik böbrek yaralanmaları (İBY) çok nadirdir, fakat önemli morbiditelere neden olabilirler. Böbrek biyopsisinden sonra görülen en sık komplikasyon hematom gelişimidir ve bu durum laserasyon veya arteriyel yaralanmaya bağlıdır. Perkütan biyopsiyi takiben ağır hipertansiyon ile birlikte AV fistül meydana gelebilir. Bu durum için embolizasyon uygun tedavi modalitesidir.

PNL ye bağlı gelişen iyatrojenik böbrek yaralanmalarında görülen en tehlikeli durum kanamadır. Özellikle çok medialden yapılan girişimlerde ve renal pelvise direkt yapılan girişimlerde gözlemlenir. PNL'de ayrıca AV fistül ve pelvikalisiyel sistem yırtılması da gözlemlenebilir. PNL sonunda aşırı kanaması olan olgular konservatif metotlar ile etkili bir şekilde tedavi edilebilirler. Hasta supin pozisyonda tutulmalı, nefrostomi klemplenmeli ve fors diürez yapılmalıdır. Embolizasyon vakaların %1'inden azında gereklidir ve %90'ın üzerinde efektiftir.

Nefrostomi takımından sonra hematüri sık gözlemlenir ancak masif olarak retroperitoneal bölgeye kanama nadirdir. Eğer nefrostomi katateri takım esnasında renal pelvisi delip geçerse arter yaralanması olasıdır. Yanlış yerleştirilen katater geri çekilmeli ve

kanamayı durdurmak için hızlıca embolizasyon yapılmalıdır.

ÜRETER YARALANMALARI

Etiyoloji:

Üreter yaralanmaları böbrek yaralanmalarına göre daha az sıklıkta meydana gelmektedir. Üreter yaralanmaların kliniği çoğu zaman ciddi manada gürültülü seyretmektedir. Akut üreter yaralanmaları; eksternal travma, açık cerrahi, laparoskopik ve endoskopik girişimler sonucu oluşur. Nadir olarak intraoperatif sütür geçmesi, kısmi ve tam kesi, avülsiyon, devaskülarizasyon ve ısı veya dondurma enerjileri üreterde hasar yapabilir. Üreter yaralanmaları uygun şekilde tedavi edilmediğinde ürinom, apse, üreteral darlık, üriner fistül ve böbreğin kaybı gibi komplikasyonlarla seyredebilir. Tüm genitoüriner travmaların %1'inden azını oluştururlar. Üreter yaralanmaları için geliştirilen sınıflama sistemi Tablo 2'de özetlenmiştir.

Eksternal etkenlere bağlı oluşan üreter yaralanmalarının %1'inden künt travmalar, %4'ünden penetran travmalar sorumludur. Bu eksternal travmalara bağlı yaralanmalar savaş zamanı gibi ekstrem durumlarda artış göstermektedir.

Ateşli silah yaralanmalarında ayrılma noktasının 2 cm altında ve üstünde mikrovasküler hasar gelişebilmektedir. Dolayısı ile kurşun yaralanmalarında hasara maruz kalan üreter uçları canlılığını kaybetmemiş üreter dokularına ulaşıldığından emin olmak için kanayan kenara kadar debride edilmelidir. Ateşli silahlara bağlı penetran travmalarda küçük bir alan kısa sürede yüksek bir enerjiye maruz kalmakta ve ciddi doku hasarları meydana gelmektedir.

Yüksekten düşmelerde veya yüksek hızlı araç kazalarında kazazedenin vücuduna yüksek güç uygulanan künt travmalar meydana gelebilmektedir. Ani hız kayıplarının olduğu yaralanmalarda üreter boylu boyunca fikse olduğu noktalardan kopabilir. Bu durum daha çok UV ve UP bileşke bölgelerinde gözlemlenir. UP bileşke yaralanması olan hastaların 1/3 ünde herhangi bir hematüri bulgusuna rastlanmamıştır. Geç görüntülerin alındığı kontrastlı BT veya intraoperatif tek çekimlik pyelogram bu durumun tespitinde yararlı olabilir.

Jinekolojik, obstetrik, ürolojik veya genel cerrahi ile ilgili zor bir abdominoperineal girişim esnasında üreter yaralanabilir.

Tablo 2. AAST üreter yaralanması derecelendirme ölçeği

Derece*	Tip	Tanım
I	Hematom	Devaskülarizasyon olmadan kontüzyon veya hematom
II	Laserasyon	<%50 transeksiyon
III	Laserasyon	>%50 transeksiyon
IV	Laserasyon	2 cm'den küçük devaskülarizasyon ile birlikte komplet transeksiyon
V	Laserasyon	2 cm'den büyük devaskülarizasyon ile birlikte avülsiyon

*Bilateral yaralanmalarda, grade III'e kadar, bir üst derece olarak kabul edilir.

Birçok seride insidans %0,5 ile %10 arasında değişmektedir. Abdominoperineal kolon rezeksiyonlarında üreter yaralanması insidansı %0,3 ile %5,7 arasında iken jinekolojik operasyonlar sonrasında %0,5 ile 1,5 arasında bulunmuştur. Laparoskopik cerrahi girişimlerde açık cerrahi girişimlere göre üreter yaralanma riski daha düşüktür.

Günümüzde iyatrojenik üreter yaralanmalarının en önemli nedeni üreteroskopik yaralanmalardır. Üreteroskopi esnasında gelişen komplikasyonlar en sık üreter içindeki taşa yönelik olarak yapılan işlemler sonucu gelişmektedir. Lazer litotriptörlerin geliştirilmesi ve kullanılmaya başlanması ile bu komplikasyonlarda ciddi manada azalma yaşanmaktadır.

Tanı:

Üreter yaralanmalarının tanısının konması veya yerinin tespiti bazen çok zor olabilmektedir. Hematüri ürolojik yaralanmaların non spesifik bir indikatörüdür. Hematüri olmaması travma olmadığı anlamına gelmez. Adinamik, parsiyel veya tam kesiye uğramış bir üreterde hematüri gözlemlenmeyebilir. Penetran travmalardan sonra kesi yerinin üreter yaralanmasını öngörmede %75 duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir.

Penetran travmalara bağlı olarak, üreter yaralanması muhtemel olgularda, eksplorasyona karar verilmiş ise kurşun ve bıçağın seyir traseleri dikkatle takip edilmeli ve üreter eksplore edilmelidir. Ateş, lökositoz ve lokal peritoneal irritasyon bulguları gözden kaçan bir üreter yaralanmasının en sık bulguları olup, bu durumda BT taraması yapılması önerilir. Akut dönemde saptananların aksine 48 saatten daha geç tanı konulan gözden kaçan yaralanmaların tanısında en iyi yöntem retrograd üreterografidir. Tanıda gecikmeler ürinom, apse, üreteral darlık, fistül ve aynı taraftaki böbreğin fonksiyon kaybına neden olabilirler. Yapılan bir abdominal cerrahiden sonra üreter yaralanması şüphesi oluştu ise hastanın drenden gelen sıvısından spot kreatin çalışılabilir. Yapılan analiz sonucunun serum kreatin seviyesinden yüksek çıkması idrar ekstravasyonunun bulgusu olarak kabul edilir.

Tedavi:

Cerrahi esnasında üreter görsel olarak tanımlanmaya çalışılmalı ve yakınında yapılan diseksiyonlarda dikkatli olunmalıdır. Preoperatif olarak üreterler stent konulması operasyon esnasında üreterlerin görünürlüklerini arttıracak, palpasyon ile hissetmemizi sağlayacaktır; bundan dolayı komplike olgularda kullanımları düşünülebilir. Bununla birlikte belirgin dezavantajlarının yanında (potansiyel komplikasyonlar ve maliyet), üreter stentleri üreterin lokasyonunu değiştirebilir ve esnekliğini bozabilir. Rutin olarak profilaktik stent kullanımı maliyeti yükseltecektir.

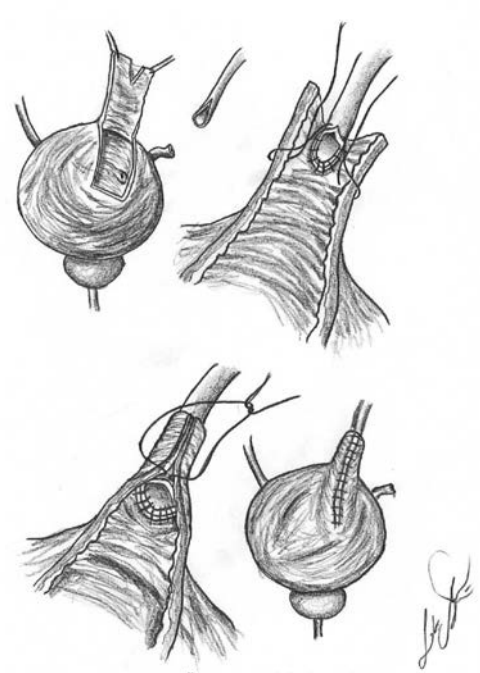
Üreteral travma yönetimi yaralanmanın yapısı, şiddeti ve yerleşimi gibi birçok faktöre bağlıdır. Operasyon esnasında bir üreteral bağlanma tespit edilirse acil olarak bağlanan bölge çözülmeli ve stent takılmalıdır. Parsiyel yaralanmalarda hemen konulacak bir stent ile veya nefrostomi takımı ile onarılabilir. Üreter yaralanmalarında bekletilmeden hızlıca onarım önerilir. Bununla birlikte stabil olmayan hastalarda definitif tedavi geciktirilebilir ve bu süre zarfında

da idrar nefrostomi gibi yöntemler ile vücut dışına alınır.

Bir ile üçüncü derece arasındaki üreter yaralanmalarında yapılabilir ise, yaralanan üretere bir J stent konularak beklenebilir. Bu bekleme sürecinde üreter dokusunun üreterdeki stent üzerinde ilerleyerek doku iyileşmesinin spontan gelişmesi beklenebilir. 2-3 cm den kısa proksimal ve orta üreter yaralanmaları primer üretero-üreterostomi ile onarılabilir. Eğer bu prosedürün uygulanması mümkün değil ise üretero-kalikostomi düşünülebilir. Geniş bir üreteral defekt var ise kalan üreter güdüğü orta hattan karşı üreterin olduğu yere transpoze edilerek karşı üretere anastomoz edildiği transüretero-üreterostomi seçeneği düşünülebilir.

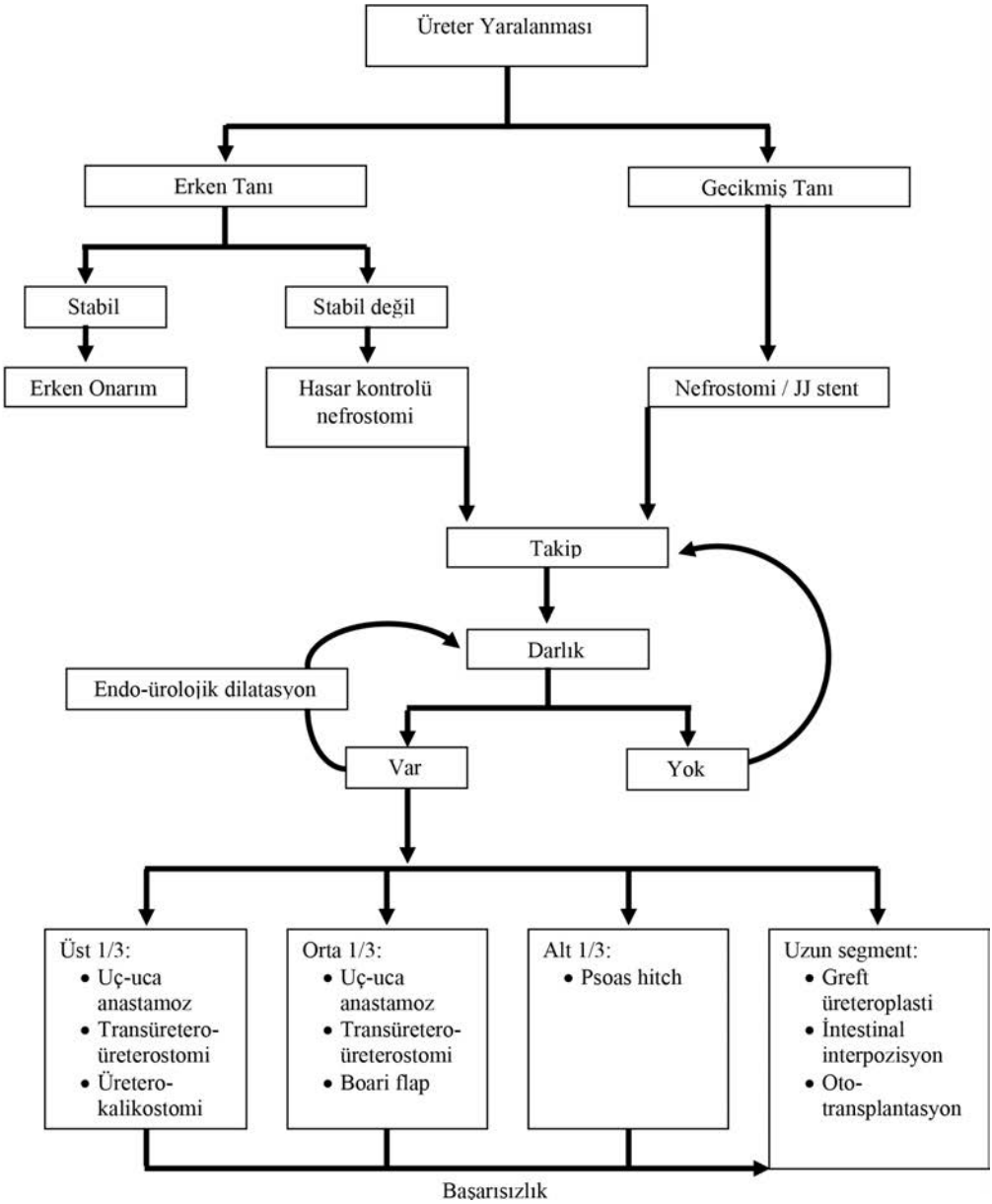
Distal üreter yaralanmaları, travma genellikle distal üreterin kanlanmasını bozduğundan dolayı, en iyi üreteral reimplantasyonla (üreteroneosistostomi) yönetilir. Üreter mesaneye yetişmiyor ve arada bir boşluk var ise mesanenin aynı taraftaki psoas kasına sütüre edilerek bir köprü oluşturulup mesane ve üreterin birbirine yaklaştırılarak anastomoz gerginliğinin azaltıldığı psoas hitch prosedürü gerekli olabilir. Geniş orta-alt üreter yaralanmalarında, oluşan boşluk L şeklinde mesaneden bir tüp oluşturulan Boari flap tekniği ile aşılabilir (Resim 2). Bu uzun süren bir operasyondur ve akut durumlar için uygun olmayabilir. Başarı oranı %81-88 arası bildirilmiştir.

Çok uzun bir üreter segmentinde yaralanma varsa bu segment ince bağırsakla, sıklıkla da ileumla replase edilmektedir. Çok uzun üreter segment kayıplarında veya başarısız üreter onarımlarından sonra böbrek kemik pelvise nakledilebilir (ototransplantasyon). Böbrek damarları iliak damarlara anastomoz edilir ve üreteral reimplantasyon yapılır.



Resim 2.

Üreter yaralanmalarında onarımda dikkat edilmesi gereken temel noktalar şu şekilde özetlenebilir: Nekrotik dokular debride edilmelidir, üreter uçları spatüle edilmelidir, absorbe edilebilir sütürler ile mukoza-mukoza arasında su geçirmez bir anastomoz yapılmalıdır, üreter stenti takılmalıdır, eksternal dren yerleştirilmelidir ve yaralanma bölgesi periton ve omentum ile izole edilmelidir. EAU Ürolojik Travma Kılavuzu'nun üreter yaralanmaları için öneri ve yönetim algoritması Tablo 3 ve Şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2. Üreter Yaralanması Yönetimi

Tablo 3. EAU Ürolojik Travma Kılavuz Önerileri

Öneriler	Öneri Derecesi
Abdominal ve pelvik cerrahi sırasında üreter yaralanmasından korunmak için üreterleri doğrudan görüş altında ortaya koyun.	Güçlü
Deseslerasyon tipi künt travmada ve bütün penetran abdominal travmalarda eşlik eden üreter travması açısından dikkatli olun.	Güçlü
Yüksek riskli olgularda preoperatif profilaksi olarak stent kullanın.	Güçlü
Ameliyat sırasında fark edilen iatrojenik üreteral yaralanmaları hemen onarın.	Güçlü
Geç tanı konulmuş iatrojenik üreter yaralanmalarını, nefrostomi tüpü/JJ stent üriner diversiyonu ile tedavi edin.	Güçlü

KAYNAKLAR:

1. McAninch JW. Genitourinary trauma. World J Urol. 1999;17(2):65.
2. Bjurlin MA, Goble SM, Fantus RJ, et al. Outcomes in geriatric genitourinary trauma. J Am Coll Surg. 2011;213(3):415-21.
3. Paparel P, N'Diaye A, Laumon B, et al. The epidemiology of trauma of the genitourinary system after traffic accidents: analysis of a register of over 43,000 victims. BJU Int. 2006;97(2):338-41.
4. Santucci RA, Fisher MB. The literature increasingly supports expectant (conservative) management of renal trauma--a systematic review. J Trauma. 2005;59(2):493-503.
5. Bruce LM, Croce MA, Santaniello JM, et al. Blunt renal artery injury: incidence, diagnosis, and management. Am Surg. 2001;67(6):550-4.
6. Sangthong B, Demetriades D, Martin M, et al. Management and hospital outcomes of blunt renal artery injuries: analysis of 517 patients from the National Trauma Data Bank. J Am Coll Surg. 2006;203(5):612-7.
7. Najibi S, Tannast M, Latini JM. Civilian gunshot wounds to the genitourinary tract: incidence, anatomic distribution, associated injuries, and outcomes. Urology. 2010;76(4):977-81.
8. Shariat SF, Roehrborn CG, Karakiewicz PI, et al. Evidence-based validation of the predictive value of the American Association for the Surgery of Trauma kidney injury scale. J Trauma. 2007;62(4):933-9.
9. Dugi DD 3rd, Morey AF, Gupta A, et al. American Association for the Surgery of Trauma grade 4 renal injury substratification into grades 4a (low risk) and 4b (high risk). J Urol. 2010;183(2):592-7.
10. Sebastià MC, Rodriguez-Dobao M, Quiroga S, et al. Renal trauma in occult ureteropelvic junction obstruction: CT findings. Eur Radiol. 1999;9(4):611-15.
11. Buchberger W, Penz T, Wicke K, et al. Diagnosis and staging of blunt kidney trauma. A comparison of urinalysis, i.v. urography, sonography and computed tomography. Rofo. 1993;158(6):507-12.
12. Chandhoke PS, McAninch JW. Detection and significance of microscopic hematuria in patients with blunt renal trauma. J Urol. 1988;140(1):16-18.
13. Bent C, Iyngkaran T, Power N, et al. Urological injuries following trauma. Clin Radiol. 2008;63(12):1361-71.
14. Morey AF, McAninch JW, Tiller BK, et al. Single shot intraoperative excretory urography for the immediate evaluation of renal trauma. J Urol. 1999;161(4):1088-92.
15. Dayal M, Gamanagatti S, Kumar A. Imaging in renal trauma. World J Radiol. 2013;5(8):275-84.
16. Brown SL, Hoffman DM, Spirnak JP. Limitations of routine spiral computerized tomography in the evaluation of blunt renal trauma. J Urol. 1998;160:1979-81.
17. Ku JH, Jeon YS, Kim ME, et al. Is there a role for magnetic resonance imaging in renal trauma? Int J Urol. 2001;8(6):261-7.
18. Schmidlin FR, Rohner S, Hadaya K, et al. The conservative treatment of major kidney injuries. Ann Urol. 1997;31(5):246-52.
19. Altman AL, Haas C, Dinchman KH, et al. Selective nonoperative management of blunt grade 5 renal injury. J Urol. 2000;164(1):27-30.
20. DuBose J, Inaba K, Teixeira PG, et al. Selective non-operative management of solid organ injury following abdominal gunshot wounds. Injury. 2007;38(9):1084-90.
21. Hope WW, Smith ST, Medieros B, et al. Nonoperative management in penetrating abdominal trauma: is it feasible at a Level II trauma center? J Emerg Med. 2012;43(1):190-5.
22. Bernath AS, Schutte H, Fernandez RR, et al. Stab wounds of the kidney: conservative management in flank penetration. J Urol. 1983;129(3):468-70.
23. Baniel J, Schein M. The management of penetrating trauma to the urinary tract. J Am Coll Surg. 1994;178(4):417-25.
24. Nuss GR, Morey AF, Jenkins AC, et al. Radiographic predictors of need for angiographic embolisation after traumatic renal injury. J Trauma 2009;67(3):578-82.
25. Hotaling JM, Sorensen MD, Smith TG 3rd, et al. Analysis of diagnostic angiography and angioembolization in the acute management of renal trauma using a national data set. J Urol 2011;185(4):1316-20.
26. Shariat SF, Trinh QD, Morey AF, et al. Development of a highly accurate nomogram for prediction of the

need for exploration in patients with renal trauma. J Trauma 2008;64(6):1451-8.
27. Toutouzas KG, Karaiskakis M, Kaminski A, et al. Nonoperative management of blunt renal trauma: a prospective study. Am Surg. 2002;68(12):1097-103.
28. Gonzalez RP, Falimirski M, Holevar MR, et al. Surgical management of renal trauma: is vascular control necessary? J Trauma. 1999;47(6):1039-42.
29. Atala A, Miller FB, Richardson JD, et al. Preliminary vascular control for renal trauma. Surg Gynecol Obstet. 1991;172(5):386-90.
30. Davis KA, Reed RL 2nd, Santaniello J, et al. Predictors of the need for nephrectomy after renal trauma. J Trauma. 2006;60(1):164-9.
31. Brandes SB, McAninch JW. Reconstructive surgery for trauma of the upper urinary tract. Urol Clin North Am. 1999;26(1):183-99.
32. Knudson MM, Harrison PB, Hoyt DB, et al. Outcome after major renovascular injuries: a Western trauma association multicenter report. J Trauma. 2000;49(6):1116-22.
33. McGuire J, Bultitude MF, Davis P, et al. Predictors of outcome for blunt high grade renal injury treated with conservative intent. J Urol. 2011;185(1):187-91.
34. 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;190(5):1174-9.
35. Wang KT, Hou CJ, Hsieh JJ, et al. Late development of renal arteriovenous fistula following gunshot trauma – a case report. Angiology. 1998;49(5):415-18.
36. Miller DC, Forauer A, Faerber GJ. Successful angioembolisation of renal artery pseudoaneurysms after blunt abdominal trauma. Urology. 2002;59(3):444.
37. Rosen MA, McAninch JW. Management of combined renal and pancreatic trauma. J Urol 1994;152(1):22-5.
38. Silberzweig JE, Tey S, Winston JA, et al. Percutaneous renal biopsy complicated by renal capsular artery pseudoaneurysm. Am J Kidney Dis. 1998;31(3):533-5.
39. El-Nahas AR, Shokeir AA, El-Assmy AM, et al. Post-percutaneous nephrolithotomy extensive hemorrhage: a study of risk factors. J Urol. 2007;177(2):576-9.
40. Ghai B, Dureja GP, Arvind P. Massive intraabdominal extravasation of fluid: a life threatening complication following percutaneous nephrolithotomy. Int Urol Nephrol. 2003;35(3):315-18.
41. Jones CD, McGahan JP. Computed tomographic evaluation and guided correction of malpositioned nephrostomy catheters. Abdom Imaging. 1999;24(4):422-5.
42. Mee SL, McAninch JW, Robinson AL, Auerbach PS, Carroll PR. Radiographic assessment of renal trauma: a 10-year prospective study of patient selection. J Urol. 1989;141(5):1095-8.
43. Presti JC Jr, Carroll PR, McAninch JW. Ureteral and renal pelvic injuries from external trauma: diagnosis and management. J Trauma. 1989;29(3):370-4.
44. Boone TB, Gilling PJ, Husmann DA. Ureteropelvic junction disruption following blunt abdominal trauma. J Urol. 1993;150(1):33-6.
45. Al-Awadi K, Kehinde EO, Al-Hunayan A, Al-Khayat A. Iatrogenic ureteric injuries: incidence, aetiological factors and the effect of early management on subsequent outcome. Int Urol Nephrol. 2005;37(2):235-41.
46. St Lezin MA, Stoller ML. Surgical ureteral injuries. Urology. 1991;38(6):497-506.
47. Adams JR Jr, Mata JA, Culkin DJ, Venable DD. Ureteral injury in abdominal vascular reconstructive surgery. Urology. 1992;39(1):77-81.
48. Vallancien G, Cathelineau X, Baumert H, Doublet JD, Guillonneau B. Complications of transperitoneal laparoscopic surgery in urology: review of 1,311 procedures at a single center. J Urol. 2002;168(1):23-6.
49. Härkki-Siren P, Sjöberg J, Kurki T. Major complications of laparoscopy: a follow-up Finnish study. Obstet Gynecol. 1999;94(1):94-8.
50. Léonard F, Fotso A, Borghese B, Chopin N, Foulot H, Chapron C. Ureteral complications from laparoscopic hysterectomy indicated for benign uterine pathologies: a 13-year experience in a continuous series of 1300 patients. Hum Reprod. 2007;22(7):2006-11.
51. Johnson DB, Pearle MS. Complications of ureteroscopy. Urol Clin North Am. 2004;31(1):157-71.
52. Elliott SP, McAninch JW. Ureteral injuries: external and iatrogenic. Urol Clin North Am. 2006;33(1):55-66.
53. Elliott SP, McAninch JW. Ureteral injuries from external violence: the 25-year experience at San Francisco General Hospital. J Urol. 2003;170(4 Pt 1):1213-6.
54. Speicher PJ, Goldsmith ZG, Nussbaum DP, et al. Ureteral stenting in laparoscopic colorectal surgery. J Surg Res. 2014;190(1):98-103.
55. 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 Dysfunct. 2009;20(6):689-93.
56. Gilmour DT, Das S, Flowerdew G. Rates of urinary tract injury from gynecologic surgery and the role of intraoperative cystoscopy. Obstet Gynecol. 2006;107(6):1366-72.
57. Burks FN, Santucci RA. Management of iatrogenic ureteral injury. Ther Adv Urol. 2014;6(3):115-24.
58. Wenske S, Olsson CA, Benson MC. Outcomes of distal ureteral reconstruction through reimplantation with psoas hitch, Boari flap, or ureteroneocystostomy for benign or malignant ureteral obstruction or injury. Urology. 2013;82(1):231-6.
59. Chung BI, Hamawy KJ, Zinman LN, et al. The use of bowel for ureteral replacement for complex ureteral reconstruction: long-term results. J Urol. 2006;175(1):179-83.
60. Meng MV, Freise CE, Stoller ML. Expanded experience with laparoscopic nephrectomy and autotransplantation for severe ureteral injury. J Urol. 2003;169(4):1363-7.

Mesane ve Üretra Yaralanmaları

Hakan Görkem KAZICI, Rifat Burak ERGÜL,
Reşat AYDIN, Mazhar ORTAÇ

15 Bölüm

GİRİŞ

Travma, dışarıdan gelen bir etki sonucunda canlı dokularda meydana gelen yaralanma olarak tanımlanır. Tüm dünyada meydana gelen ölümlerin en sık altıncı nedeni travmalar olup tüm ölümlerin yaklaşık %10'luk kısmını oluşturmaktadır. Travma nedenli ölümler genellikle genç popülasyonda görülmekte ve ölümlerin yarısı 15-45 yaş grubunda olmaktadır.

Ürogenital travmalar genellikle çoklu travması olan olgularda görülmektedir. Vakaların büyük kısmında önemli ek organ ve sistem yaralanmaları mevcuttur. Böbrekler, üreterler ve mesanenin abdominopelvik alan içinde oldukça iyi korunan organlar olmaları; penis ve testislerin ise mobil olmaları nedeniyle ürogenital sistem organlarının izole yaralanmaları nadirdir. Abdominal yaralanmaların yaklaşık %10'una ürolojik organ yaralanmaları eşlik etmektedir. Ürogenital travmalar kadınlara göre erkeklerde üç kat daha fazla görülmektedir.

1. MESANE YARALANMALARI

Mesane yaralanmaları oluş şekline göre iyatrojenik ve non-iyatrojenik olarak, lokalizasyonuna göre ise intraperitonel, ekstraperitonel ve kombine (intra-ekstra peritoneal) olarak sınıflandırılmaktadır. Tüm mesane yaralanmalarının %60'ını ekstraperitoneal, %30'unu intraperitoneal, %10'luk kısmını ise kombine yaralanmalar oluşturmaktadır.

Ekstraperitoneal mesane yaralanmaları çoğunlukla pelvik kırıklarla ilişkilidir. Hasar riski pelvik halkanın >1 cm yer değiştirmesi, simfizis pubisin >1 cm'lik diyastazı ve pubik ramus kırıklarında oldukça yüksektir.

İntraperitoneal yaralanmalar ise genelde mesane dolu iken alt abdominal bölgeye veya pelvise gelen ve lümen içi ani basınç artışına neden olan travmalara bağlı olarak gelişmektedir. Mesane çoğunlukla en zayıf noktası olan kubbe bölgesinden perfore olur.

Tablo 1. Mesane yaralanma sınıflaması

Derece*	Yaralanma tipi	Yaralanmanın tanımı
I	Hematom Laserasyon	Kontüzyon, intramural hematom Parsiyel laserasyon
II	Laserasyon	Ekstraperitoneal mesane duvarı laserasyonu <2 cm
III	Laserasyon	Ekstraperitoneal (≥2 cm) veya intraperitoneal (<2 cm) mesane duvarı laserasyonu
IV	Laserasyon	İntraperitoneal mesane duvarı laserasyonu ≥2 cm
V	Laserasyon	Mesane boynuna veya üreter orifisine (trigon) uzanan intraperitoneal veya ekstraperitoneal mesane duvarı laserasyonu

*: Derece III'e kadar birden fazla lezyon için bir derece yükseltilir.
Tablo Moore ve arkadaşlarından uyarlanmıştır.

Mesane yaralanmaları Amerikan Travma Cerrahisi Derneği (AAST) tarafından 5 gruba ayrılarak sınıflandırılmıştır (Tablo-1).

Non-iyatrojenik mesane yaralanmaları genellikle künt travmalar sonucu oluşmaktadır. Başta motorlu taşıt kazaları olmak üzere yüksekten düşmeler, ezilme yaralanmaları ve alt abdomene yönelik travmalar en sık görülen nedenlerdir. Künt abdominopelvik travmalarda mesane rüptürü görülme oranı %1.3'tür. Künt travmalara göre daha az olmakla birlikte, ateşli silah yaralanmaları ve bıçaklanma gibi nedenler penetran mesane yaralanmasına neden olabilmektedir.

İatrojenik girişimler mesane yaralanmalarının sık nedenleri arasındadır. İyatrojenik yaralanmalar en sık obstetrik ve jinekolojik işlemler sırasında oluşmaktadır. Bunu üroloji ve genel cerrahi ameliyatları sırasında meydana gelen yaralanmalar izlemektedir. Bu yaralanmaların meydana gelmesinde temel risk faktörleri geçirilmiş cerrahiler, enflamasyon ve malignitelerdir. Son yıllarda stres üriner inkontinansın cerrahi tedavisinde yaygın olarak kullanılan midüretral sling ameliyatları sırasında %4.9'a kadar artan oranlarda mesane yaralanması görülmektedir. Retropubik yöntemle uygulanan miduretral slingler, transobturator yönteme göre daha fazla mesane yaralanmasına neden olmaktadır.

İyatrojenik mesane yaralanmaların sık görülen bir nedeni de mesanenin transüretral rezeksiyonu (TUR-M)'dur. Özellikle büyük, mesanenin kubbesinde yer alan tümörler, hastanın önceden intravezikal tedavi alması, geçirilmiş TUR-M operasyonu olması, ileri yaş ve rezeksiyon sırasında obturator refleksin gelişimine müsait olan yan duvar tümörleri mesane yaralanması için risk oluşturan durumlardır. Daha çok ekstraperitoneal yaralanmalar görülürken, müdahale gerektiren yaralanmalar (%0.16-0.57) oldukça nadirdir.

1.1. KLİNİK PREZENTASYON

Mesane yaralanması vakalarının %67-95'inde ana semptom makroskopik hematüri iken hastaların yaklaşık %5'inde sadece mikroskobik hematüri olabilmektedir.

Pelvik fraktürü olup sadece mikroskopik hematüri saptanan hastalarda mesane yaralanma ihtimali %1'in altındadır. Suprapubik hassasiyet, idrar yapmakta zorlanma ve idrar yapamama mesane travmalarının diğer önemli klinik bulgularındandır. Ayrıca abdominal distansiyon, abdominal hematom, perineal bölgede ve uyluk bölgesinde ödem, kreatinin yüksekliği veya şok tablosunda olan hastalarda da mesane yaralanması olabileceği akılda tutulmalıdır.

Eksternal iyatrojenik mesane yaralanmalarının önemli bulguları arasında cerrahi sırasında mesanede laserasyon, idrar ekstravazasyonu, mesanede kan veya gaz olması ve foley sondanın görülmesi yer almaktadır.

İnternal iyatrojenik mesane yaralanmalarında sistoskopi sırasında yağlı doku, karanlık tanımlanamayan alanlar veya barsak dokusu görülebilmektedir. Ayrıca mesanenin sıvı verilmesine rağmen şişmemesi, verilen irrigasyon sıvısının geri dönmemesi ve işlem sırasında giderek artan abdominal distansiyon da mesane perforasyonunun bulgusu olabilmektedir.

1.2. TANI

Abdominal cerrahiler sırasında mesane yaralanmasından şüphelenilen durumlarda mesane bütünlüğünün kontrolü en iyi direkt inspeksiyon ile yapılır. İnspeksiyon ile saptanamayan küçük lezyonlar foley kateterden intravezikal sıvı/boya ile mesanenin doldurulması ile saptanabilir. Perforasyon saptanan alan trigona yakınsa üreter orifisleri de kontrol edilmelidir.

Görüntüleme olarak direkt sistografi geleneksel olarak mesane yaralanmalarının değerlendirilmesinde ilk başvurulan yöntemdir; ancak son yıllarda birçok merkez bilgisayarlı tomografi (BT) sistografisini kullanmaktadır. Sistografi mesaneye en az 300-350 ml kontrast madde verilip görüntü alınmasına dayanan bir yöntemdir. Mesanenin 250 ml'den daha az doldurulduğu durumlarda yalancı negatiflikler olabilmektedir. Direkt sistografide kontrast öncesi, sonrası ve mesane serbest drenajla boşaltıldıktan sonra üç görüntü ile değerlendirme yapılmalıdır. Özellikle posteriordaki yaralanmaları içeren %10'luk bir hasta grubunda yaralanma ancak post-drenaj görüntülerde saptanabildiği için mesane boşaltıldıktan sonra da görüntü alınması önemlidir. BT sistografide ise mesanenin posterioru da kesitlerde görüntülenebildiği için serbest drenaj sonrası görüntülemeye gerek yoktur. Hastada eğer intraperitoneal bir yaralanma mevcut ise kontrast madde barsak anslarının kıvrımları arasında görülür. Ekstraperitoneal yaralanmalarda ise mesane çevresindeki yumuşak dokular arasına sızan kontrast maddenin oluşturduğu tipik alev görüntüsü izlenir. Vajende kontrast madde görülmesi vezikovajinal fistüle işaret etmektedir. Direkt ve BT sistografinin hem sensiviteleri (%90-95) hem de spesifiteleri (%100) birbirine benzerdir. Ancak BT sistografide mesane çevre dokuları, mesane içindeki kemik parçaları, mesane boynu, pelvik fraktürler ve ek organ patolojileri ile ilgili bilgi alınması ve kısa çekim süresi nedeniyle direkt sistografiye göre daha fazla tercih edilmektedir.

Ultrasonografi (USG) ise mesane çevresindeki ekstraperitoneal veya intraperitoneal sıvı koleksiyonlarını göstermede yararlı

olabilir ancak mesane travmasını tanımada tek başına yeterli değildir.

Sistoskopi intraoperatif gelişen yaralanmalarda tanı için oldukça sık kullanılan bir yöntemdir. Perforasyonun direkt görülmesi tanı koydurucudur. Retropubik yöntemle yapılan miduretral sling cerrahisinde intraoperatif sistoskopi önerilmektedir.

Mesane yaralanmalarının tanınamaması ve atlanması durumunda sepsis, peritonit, ileus, ürinom, abse, fistüller, reabsorbsiyon ile oluşabilecek elektrolit bozuklukları gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bu nedenle ortaya konan klinik bulgular ışığında doğru değerlendirme oldukça önemlidir.

1.3. TEDAVİ

Mesanenin komplike olmayan ekstraperitoneal yaralanmalarda üretral kateter ile sürekli drenajı sağlanarak konservatif izlem yapılması standart tedavidir.

Ekstraperitoneal yaralanmaların birçoğu izlem ile iyileşmesine rağmen mesane içine girmiş kemik parçaları olması, yaralanmanın mesane boynunu içermesi, rektal veya vajinal yaralanmaların eşlik etmesi, persistan makroskopik hematüri görülmesi ve devam eden idrar ekstravazasyonu olması halinde konservatif izlem uygun olmayıp cerrahi onarım gerekmektedir. Literatürde tek ya da çift kat kapatmanın su sızdırmazlığı açısından birbirinden üstün olduğunu gösteren yeterli kanıt yoktur. Olası idrar sızıntılarını drene etmek ve ürinom oluşumunu engellemek için retzius boşluğuna dren yerleştirilmesi gerekebilmektedir. Endoskopik girişimlere bağlı küçük ve izole ekstraperitoneal penetran yaralanmalarda da konservatif izlem ilk seçenek iken bu hastalara proflaktik antibiyotik tedavisi verilmelidir.

İntraperitoneal yaralanmalar ise idrar ekstravazasyonuna bağlı ileus, sepsis ve hatta ölüme neden olabileceği için cerrahi onarım gerektirir. Batın içinde ürinom var ise peroperatif ya da preoperatif drenaj kateteri ile boşaltılmalıdır. İntraperitoneal rüptür açık ya da laparoskopik olarak da onarılabilir.

Ayrıca TUR-M sırasında gelişen komplike olmayan intraperitoneal yaralanmalarda eğer peritonit veya ileus tabloları yoksa konservatif izlem ilk tedavi seçeneği olmalıdır. Böyle durumlarda lezyon büyükse intraperitoneal dren yerleştirilip konservatif izlenilebilir. Fakat peritonit, ileus ya da distansiyonun artması durumunda cerrahi onarım ön planda tutulmalıdır.

Penetran batın yaralanmalarda intraperitoneal veya ekstraperitoneal olmasına bakılmaksızın ilk seçenek cerrahi onarım olmalıdır. Onarım sırasında canlılığını kaybetmiş dokular debride edilerek primer onarım yapılmalıdır. Ateşli silah yaralanmalarında kurşunun giriş ve çıkış delikleri bulunmalı ve onarılmalıdır.

1.4. TAKİP

Mesane travması olan hastaların takibi mesanenin düşük basınçta tutulması amacıyla üretral kateter ile yapılması gerekmektedir. Konservatif takip edilen hastalarda ekstravazasyonun dışlanması için yaralanmadan 10 gün sonra sistografi yapılmalı, sistografi sırasında ekstravazasyon yoksa sonda alınmalıdır. Ekstravazasyon olan durumlarda mesane içinde kemik parçası olma ihtimali ve diğer patolojileri

dışlamak amacıyla sistoskopi yapılmalıdır. Ekstravazasyon olan hastalar bir hafta kateterli beklendikten sonra sistografi yapılıp katater alınmalıdır. Amerikan Üroloji Derneği (AUA) travma kılavuzu kontrol sistografide ekstravazasyon olan hastalarda haftalık sistografi kontrolünü, eğer dört haftanın sonunda hala ekstravazasyon devam ediyorsa açık cerrahi onarım yapılmasını önermektedir.

Açık onarım yapılan komplike olmayan yaralanmalarda üretral kateter 5-10 gün arasında sistografiye gerek duyulmadan çekilebilir. Trigon hasarı olan veya üreter reimplantasyonu yapılan kompleks vakalarda veya yara iyileşmesini bozabilecek komorbidite varlığında kontrol sistografi önerilmektedir. İatrojenik travmalar konservatif takip edilecekse üretral kateterin ekstraperitoneal yaralanmalarda beş, intraperitoneal yaralanmalarda ise yedi gün tutulması yeterlidir.

2. ÜRETRA YARALANMALARI

Amerika Birleşik Devletleri'nde travmaların yaklaşık %10'unu pelvik travmalar oluştururken, bunların yaklaşık %2'sine üretral yaralanmalar eşlik eder. Erkeklerde, kadınlara göre 10 kat fazla görülen üretra travmaları genç yaşlarda daha sık (15-25 yaş) görülmektedir. Üretral travmaların %90'ından fazlasını ise künt travmalar (motorlu taşıt kazaları, ata biner tarzda düşmeler vb.) oluşturmaktadır.

Üretra yaralanmaları AAST tarafından 5 gruba ayrılarak sınıflandırılmıştır (Tablo-2).

2.1. EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

2.1.1. ANTERİOR URETRAL TRAVMALAR

Anterior üretral yaralanmalarda yaralanmanın çeşidine göre bulber üretra en sık etkilenen bölümdür. Bulber üretranın darbeyi oluşturan etken ile simfizis pubis arasında ezilmesi sonucu yaralanma gelişebilmektedir. Yaralanma genelde ata biner tarzda veya perineye direkt travma sonucu oluşmaktadır. Ayrıca Penil fraktür gelişen hastaların %15'ine üretral yaralanma eşlik edebilmektedir. Daha nadir olmakla birlikte üretranın yabancı cisim ile doğrudan

Tablo 2. Üretra yaralanma sınıflaması

Derece*	Yaralanma tipi	Yaralanmanın tanımı
I	Kontüzyon	Uretral meada kan görülmesi, RUG normal
II	Gerilme hasarı	RUG'da ekstravazasyon olmadan Uretrada elongasyon
III	Kısmi ayrılma	RUG'da ekstravazasyon olmasına karşın mesanede kontrast madde olması
IV	Komplet ayrılma	RUG'da ekstravazasyon var, mesanede kontrast madde yok, <2 cm uretral ayrılma
V	Komplet ayrılma	Uretrada ≥2 cm tam ayrılma ya da prostat veya vajene doğru ilerleme

*: Derece III'e kadar birden fazla lezyon için bir derece yükseltilir.
RUG: Retrograd uretrografi
Tablo Moore ve arkadaşlarından uyarlanmıştır.

travmatize edilmesi, ateşli silah yaralanmaları, hayvan ısırıkları, bıçak yaralanmaları da üretra travmalarına neden olabilmektedir.

İyatrojenik travmalar üretral yaralanmaların en sık nedeni olup bu tabloya en sık neden olan durumlar hatalı uretral kateterizasyon ve transüretral enstrümantasyondur. Transüretral kateterizayon sırasında üretral yaralanma insidansı %1,34'tür. Travmatik kateterizasyonda risk faktörleri benign prostat hiperplazisine bağlı infravezikal obstrüksiyon, kullanılan uretral kataterlerin çeşidi (silikon veya lateks) ve kateterin çapıdır.

2.1.2. POSTERİOR URETRAL TRAVMALAR

Posterior üretradaki künt yaralanmaların büyük çoğunluğu pelvik fraktürlerle ilişkili olup, travmanın şiddetine bağlı olarak üretral hasar riski artmaktadır. Pelvik fraktür üretra yaralanması (PFUI) olarak adlandırılan bu yaralanmalar genellikle motorlu taşıt kazaları (%68-84) ve yüksekten düşmeye (%6-25)bağlı olarak oluşmaktadır. Bu travmaların ortak özelliği yüksek enerjili travmalar olmasıdır. Pelvik halkanın bozulmasıyla, yapısı gereği çevre dokulara fikse olan posterior üretranın ligamanları yırtılır, kemik kırıklarının etkisiyle üretral bütünlük bozulmaktadır. En sık yaralanma proksimal bulber üretra ve distal membranöz üretrada, yani bulbomembranöz bileşkede olmaktadır.

2.2. KLİNİK PREZENTASYON

Üretra yaralanmalarının temel bulgusu meada kan görülmesidir. Ancak kan görülmemesi üretral yaralanmayı dışlamaz. Komplet ayrılma görülen olgularda idrar yapamama bir diğer önemli bulgudur. İdrarın ekstravaze olması ve travmaya bağlı kanamanın etkisiyle skrotum, perine ve peniste ekimotik alanlar ve şişlikler saptanabilmektedir. Ayrıca rektal tuşede prostatın palpe edilememesi veya yüksek yerleşimli prostat da travma bulgusu olabilmektedir.

2.3. TANI

Retrograd uretrografi (RUG) tanıda altın standart yöntemdir. Meadan 20-30 ml kadar seyreltilmiş kontrast maddenin verilmesini takiben direkt grafi görüntüsü alınma prensibine dayanmaktadır. Anatomik yapıların uygun görüntülenmesi için mümkünse hastaya, değilse de cihaza 30 derece oblik açı verilmektedir. Ekstravazasyon görülmesi üretral yaralanma için tanı koydurucudur. Komplet ayrılma veya stenoz olan olgularda tedavi öncesi sistostomi kateterinden verilen opak madde ile kombine (retrograd-antegrad) çekilen üretrografiler, anatomik yapı ve darlık segmentinin uzunluğu hakkında detaylı bilgi verir.

BT künt travmalarda organların genel taraması amaçlı ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Abdomendeki diğer organlar ve çevre organ patolojileri hakkında ayrıntılı bilgi vermektedir. Ancak penil üretra ve yumuşak dokular net değerlendirilemeyeceği için BT üretra yaralanmaları için tam bir değerlendirme sağlamaz. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise ertelenmiş tedaviden önce cerrahi değerlendirme amacıyla kullanılabilir. Kemik pelvis, çevre yumuşak dokular ve üretra bütünlüğü açısından ayrıntılı bilgi vermektedir. MRG

genelde erken dönemde tercih edilmez iken pediatrik vakalarda erken değerlendirme amacıyla kullanılabilmektedir. USG erken dönemde glob vezikale nedeniyle suprapubik kateter takılacak olgularda rehber olarak kullanılabilmektedir.

Erken dönemde üretral yaralanmanın değerlendirilmesinde kullanılabilecek önemli tanı yöntemlerinden biri de fleksibl sistoskopidir. Fleksibl sistoskopi ile tüm üretra antegrad ve retrograd değerlendirilerek, tam/kısmi rüptür ve darlık segmentinin yeri/uzunluğu saptanabilmektedir. Erken dönemde kısmi ayrılma olan vakalarda endoskopik görüş altında kılavuz tel üzerinden güvenli kateter takılmasında fleksibl sistoskopi önemli avantaj sağlamaktadır.

2.4. TEDAVİ

2.4.1. ANTERİOR URETRAL TRAVMALARIN TEDAVİSİ

Anterior üretranın künt yaralanmalarında çoğu zaman üretral kontüzyon olmaktadır. Erken dönemde kontüzyona uğramış korpus spongiosumda sağlıklı ve hasarlı dokuların ayrımının yapılabilmesi her zaman mümkün olmadığından erken dönem erken onarım önerilmemektedir. Ayrıca hematom ve iskemi erken dönem cerrahi girişimlerde komplikasyon oranını arttırmaktadır. Bu hastalarda ilk basamak tedavi üriner diversiyonu sağlamaktır. Üriner diversiyon için suprapubik kateter takılması veya transuretral kateterizasyon ile erken endoskopik yaklaştırma yapılması ilk seçeneklerdendir. Bu iki yöntemin birbirlerine üstünlükleri gösterilmemiştir. Kısmi ayrılmalarda diversiyon 7-14 gün; tam ayrılmalarda ise 21 gün sürdürülmelidir. Üretral idrar akımının sağlanabildiği basit iyatrojenik yaralanmalarda ve küçük kontüzyonlarda diversiyon şart değilken, komplet ayrılma ile sonlanan künt anterior üretral travmalarda suprapubik kateterizasyon sonrası gecikmiş üretroplasti (>3 ay) önerilen yöntemdir (Şekil-1).

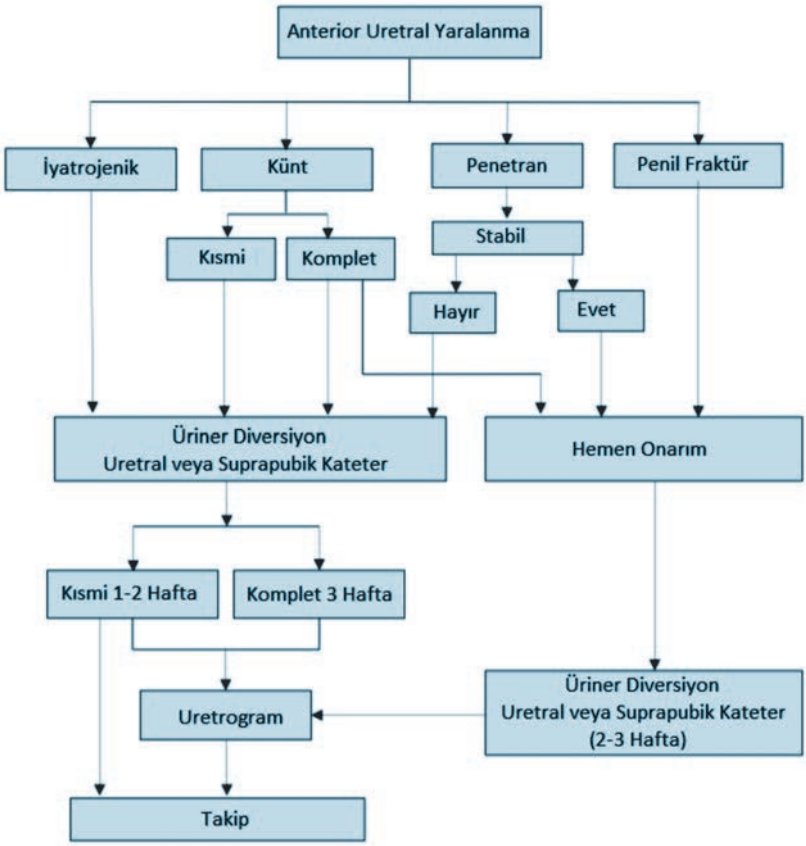
Penetran yaralanmalarda hasta stabil ise vakit kaybetmeden cerrahi onarım gerekmektedir. Kısmi ayrılmalarda primer onarım yapılırken; tam kat ayrılmalarda anastomoz ile onarım uygulanmalıdır. Büyük defektlerde ve köpek ısırığı gibi enfektif olabilecek durumunda marsupiyelizasyon ile aşamalı onarım seçeneği düşünülmelidir. Penetran travmalarda perioperatif ve postoperatif dönemde antibiyotik tedavisi verilemelidir.

Uretral hasarın eşlik ettiği Penil fraktür vakalarında genelde kısmi ayrılma olurken üretra yaralanması eş zamanlı olarak fraktür onarımıyla yapılmalıdır.

Penil protez implantasyonu sırasında üretral yaralanma gelişirse protez implantasyonu bir başka seansa ertelenmelidir.

2.4.2. POSTERİOR URETRAL TRAVMALARIN TEDAVİSİ

Posterior üretral yaralanmalar genelde çoklu organ yaralanmalarının da eşlik ettiği kompleks yaralanmalardır. Üretral yaralanmanın kendisi ölümcül sonuçlar doğurmasa da tüm vakaların %27'sinde ek intraabdominal organ yaralanmaları olmaktadır. Bu nedenle hastalarda ilk yapılması gereken hemodinaminin stabilizasyonudur. Üretral yaralanmalarda tedavide temel amaç üretranın lümen bütünlüğünün



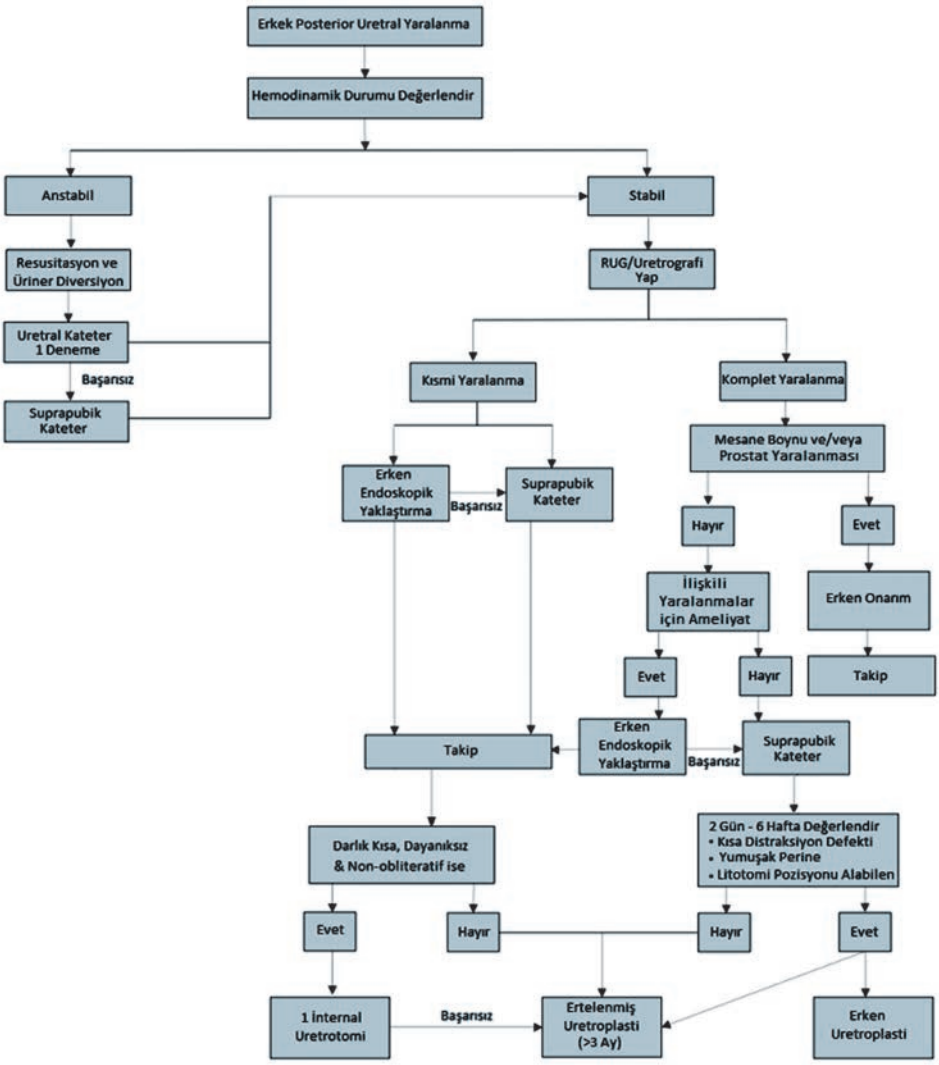
Şekil 1. Erkek anterior üretra yaralanmaları değerlendirme-tanı-tedavi algoritmi (Avrupa Üroloji Derneği 2021 travma kılavuzundan uyarlanmıştır.)

sağlanması olup, ürolojik açıdan tedavinin ilk basamağı ise üriner diversiyondur. Diversiyon için suprapubik kateter takılması veya transüretral kateterizasyon ile erken endoskopik yaklaştırma yapılması seçenekleri mevcuttur. Kısmi yaralanmalarda tek başına üriner diversiyon normal iyileşme için yeterli olabilirken, komplet ayrılma durumunda tek başına suprapubik kateter ile takip edildiğinde obliteratif komplet darlık gelişmektedir. Diversiyon sonrası üç ay beklendikten sonra ertelenmiş uretroplasti standart tedavi iken, bu süreyi beklemek istemeyen hastalarda bir uretral kateter yardımıyla erken endoskopik yaklaştırma diğer bir tedavi seçeneğidir.

Posterior uretral yaralanmalar, genel olarak erken tedavi ve ertelenmiş tedavi altında iki başlıkta incelenmektedir (Şekil-2).

2.4.2.1. ERKEN TEDAVİ

Erken tedavi de kendi arasında hemen üretroplasti (<48 saat) ve erken üretroplasti (2 gün ile 6 hafta arası) olarak ikiye ayrılmaktadır. Ayrıca erken endoskopik yaklaştırma da erken dönemde tedavinin bir parçasıdır.



Şekil 2. Erkek posterior üretra yaralanmaları değerlendirme-tanı-tedavi algoritmi (Avrupa Üroloji Derneği 2021 travma kılavuzundan uyarlanmıştır.)

2.4.2.1.1. HEMEN URETROPLASTİ (<48 SAAT)

Travma sonrası ilk 48 saat içinde travmaya sekonder gelişen şişlik, ekimoz, hematom ve kanamadan ötürü üretral travma sınırları net değerlendirilememektedir. Net sınırların seçilememesi anatomik diseksiyona imkan sağlamazken, sağlam dokuların da debride edilmesine neden olabilmektedir. Ayrıca hematomun temizlenmesi sırasında da pelvik vasküler yapılardan masif kanamalar olabilmektedir. İlk 48 saatte yapılan üretroplastinin uzun dönem sonuçlarına bakıldığında vakaların %54'ünde üretral darlık, %23'ünde erektil disfonksiyon (ED) ve %14'ünde inkontinans gibi yüksek

komplikasyon oranları bildirilmektedir. Bu nedenle Avrupa Üroloji Derneği (EAU) travma kılavuzu ilk 48 saat içinde üretroplasti yapılmaması gerektiğini güçlü öneri düzeyinde önermektedir.

2.4.2.1.2. ERKEN URETROPLASTİ (2 GÜN İLE 6 HAFTA ARASI)

Travmanın üzerinden 48 saat geçtikten sonra; hastanın stabilizasyonu sağlandıysa, distraksiyon defekti kısa olan ve litotomi pozisyonunu verilebilen hastalarda erken üretroplasti (2 gün - 6 hafta) yapılabilmektedir. Erken uretroplasti uzun dönem darlık, ED ve inkontinans oranları açısından ertelenmiş uretroplasti ile benzer sonuçlara sahiptir. Ancak mesane boynu ve prostatik uretradaki laserasyonların kendiliğinden iyileşemeyeceği bilinmeli ve onarım yapılmama durumunda iç sfinkter mekanizmasının olumsuz etkilenerek inkontinansa yol açabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle bu yaralanmalar mümkün olan en kısa süre içinde tedavi edilmelidir.

2.4.2.1.3. ERKEN ENDOSKOPİK YAKLAŞTIRMA

Endoskopik yaklaştırma, fleksibl sistoskop yardımıyla suprapubik katater ile mesane boynundan antegrad yolla üretraya gönderilen bir kılavuz telin meadan bir başka sistoskop görüşü altında dışarı alınarak bu kılavuz tel üzerinden foley kateter yerleştirilmesidir. Bu sayede üretra yeniden hizalanmış olur. Bazı durumlarda açık cerrahi teknik de kullanılabilir. Endoskopik yaklaştırma, kısmi yaralanmalarda idrar ekstravazasyonunu önleyerek enflamatuar yanıtı azaltmaktadır. Endoskopik yaklaştırma tam ayrılmanın olduğu vakalarda ise distraksiyonu engellemek amacıyla önerilmektedir. Suprapubik diversiyona göre %89-94 olan darlık oranını %44-49'a düşürdüğünü belirten çalışmalar mevcuttur; ED ve inkontinans riskini arttırdığına dair bir kanıt yoktur. Ayrıca endoskopik yaklaştırma yapılan hastalarda daha sonraki dönemde gelişen darlıkların daha kısa olması beklenmekte ve bu darlıklar daha kolay tedavi edilebilmektedir. Obliteratif olmayan vakalarda internal üretrotomi bir seçenektir ve vakaların %50'si bu şekilde tedavi edilebilmektedir. Ancak başarısız olunan vakalarda tekrarlayan endoskopik girişimler yerine üretroplasti planlanmalıdır. Erken yaklaştırma ile sağlanan daha kısa darlık segmentleri, ertelenmiş üretroplasti yapılacak olan vakalarda cerrahi tekniği oldukça kolaylaştırmaktadır.

2.4.2.2. ERTELENMİŞ TEDAVİ (>3 AY)

PFUI hastalarında başarılı bir erken endoskopik yaklaştırma yapılsa dahi darlık oranları yüksektir. Bu nedenle altın standart tedavi ertelenmiş üretroplastidir.

Ertelenmiş üretroplasti, travma sonrası en az üç ay beklendikten sonra yapılmalıdır. Bu süreçte pelvik bölgede oluşan hematom tamamen gerilemekte, prostat normal pozisyonuna dönmekte, hasta klinik olarak stabil hale gelmiş olup cerrahi için gereken litotomi pozisyonuna alınabilmektedir.

Cerrahi tedavi seçeneği olarak genelde tek aşamalı perineal anastomotik üretroplasti tekniği uygulanmaktadır. Bu teknik skarlı bölgenin tamamen eksize edilmesinin ardından iki uçtaki normal üretral dokunun uçlarının karşılıklı spatule edilerek birbiriyle gerilimsiz olarak anastomoze edilmesi prensibine dayanmaktadır. Ancak

mesane boynunun etkilendiği veya rektouretral fistülün eşlik ettiği kompleks vakalarda kombine abdominoperineal yaklaşım gerekebilmektedir. Genelde üretranın kendi esnekliği ≤2 cm'lik rezeksiyon sonrası sağlıklı bir anastomoz yapılmasına izin verirken üretral uçlar arasındaki mesafenin uzun olduğu veya yeterli üretral doku sağlanamayan durumlarda spatulasyon her iki tarafta da dorsalden yapılarak ventral kısma bukkal mukozal greft yerleştirilerek anastomoz bu şekilde tamamlanabilmektedir.

Belirtilen manüplasyonlara rağmen gerilimsiz bir anastomoz hattı oluşturulamayacak vakalarda krusların birbirinden ayrılarak üretral anastomoz için alan kazanılması veya kama pubektomi ve inferior pubektomi gibi teknikler ile gerilimsiz bir anastomoz hattı oluşturulması kullanılabilecek diğer yöntemlerdir. Operasyon sonunda iyi bir drenaj sağlayacak kadar geniş; kateter kenarından kan ve diğer sekresyonların meadan dışarı çıkmasına izin verecek kadar da ince bir kateter olan 16f silikon kateter yerleştirmesi önerilmektedir.

Literatürde ertelenmiş üretroplasti yapılan vakalarda genel başarı oranı %86 civarında iken, komplikasyon oranının hayli düşük olduğu rapor edilmektedir. Hastaların yaklaşık %5'inde inkontinans görülürken, bu hastaların çoğunda mesane boynu yetersizliği olduğu görülmektedir. De-novo ED ise hastalarda %7 oranında bildirilse de genel olarak gecikmiş uretroplastinin erektil fonksiyonları etkilemediği belirtilmektedir. Hatta Morey ve McAninch yaptıkları bir çalışmada uretroplasti öncesinde %54 olan ED oranının, iyileşme döneminde erektil fonksiyonların zamanla geri dönmesiyle birlikte üretroplasti sonrasında %38'e gerilediğini göstermişlerdir. Cerrahi sonrası ED saptanan hastalarda ise etiyoloji çoğunlukla travmaya bağlı nörovasküler hasar olarak gösterilmektedir.

2.5. TAKİP

Üretroplasti sonrası üretral kateterin genellikle üç hafta sonra alınması önerilmektedir. Bu sürenin sonunda perikateteral opak madde verilerek RUG çekilmelidir. Ekstravazasyon yok ise uretral kateter alınmalı, hastanın suprapubik kateteri klemplenmeli ve işeme sistouretrografisi çekilmelidir. Hasta birkaç gün zorlanmadan idrarını yapabilirse bu süre sonunda suprapubik kateter çıkarılmalıdır.

Hasta üç, altı ve 12. aylarda üroflovmetri ve altıncı ayda sistoskopi kontrolü ile takip edilmelidir. Üç, 12 ve 24. aylarda USS-PROM sorgulama formu (üretral darlık cerrahisi - hastanın sonucu değerlendirme) doldurulmalıdır.

Anterior üretroplastiden üç ay sonra yapılan endoskopik değerlendirme, bir yıl sonra tekrar girişim riskini öngörebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. McAninch JW. Genitourinary trauma. World J Urol. 1999;17:65
2. Coccolini F, Moore EE, Kluger Y, Biffl W, Leppaniemi A, Matsumura Y, et al. Kidney and uro-trauma: WSES-AAST guidelines. World J Emerg Surg. 2019;14:54.
3. EAU Guidelines on Urological Trauma 2021.
4. Pereira BMT, de Campos CCC, Calderan TRA, Reis LO, Fraga GP. Bladder injuries after external trauma: 20 years experience report in a population-based cross-sectional view. World J Urol. 2013 Aug;31(4):913–7.
5. Bryk DJ, Zhao LC. Guideline of guidelines: a review of urological trauma guidelines. BJU Int. 2016 Feb;117(2):226–34.
6. Wirth GJ, Peter R, Poletti P-A, Iselin CE. Advances in the management of blunt traumatic bladder rupture: experience with 36 cases. BJU Int. 2010 Nov;106(9):1344–9
7. Matlock KA, Tyroch AH, Kronfol ZN, McLean SF,

Pirela-Cruz MA. Blunt traumatic bladder rupture: a 10-year perspective. Am Surg. 2013 Jun;79(6):589–93.
8. Figler BD, Hoffler CE, Reisman W, Carney KJ, Moore T, Feliciano D, et al. Multi-disciplinary update on pelvic fracture associated bladder and urethral injuries. Injury. 2012 Aug;43(8):1242–9.
9. Moore EE, Cogbill TH, Malangoni M, Jurkovich GJ, Champion HR. AAST Scaling system for organ specific injuries. 2018;
10. Sandler CM, Goldman SM, Kawashima A. Lower urinary tract trauma. World J Urol. 1998;16(1):69–75.
11. Cordon BH, Fracchia JA, Armenakas NA. İyatrogenic nonendoscopic bladder injuries over 24 years: 127 cases at a single institution. Urology. 2014 Jul;84(1):222–6.
12. Ford AA, Rogerson L, Cody JD, Aluko P, Ogah JA. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. Cochrane database Syst Rev. 2017 Jul;7(7):CD006375.
13. El Hayek OR, Coelho RF, Dall'oglio MF, Murta CB, Ribeiro Filho LA, Nunes RLV, 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.
14. Kang L, Geube A. Bladder Trauma. In: Publishing S, editor. StatPearls. 2020.
15. Brandes S, Borrelli JJ. Pelvic fracture and associated urologic injuries. World J Surg. 2001 Dec;25(12):1578–87.
16. Morgan DE, Nallamala LK, Kenney PJ, Mayo MS, Rue LW 3rd. CT cystography: radiographic and clinical predictors of bladder rupture. AJR Am J Roentgenol. 2000 Jan;174(1):89–95.
17. Morey AF, Iverson AJ, Swan A, Harmon WJ, Spore SS, Bhayani S, et al. Bladder rupture after blunt trauma: guidelines for diagnostic imaging. J Trauma. 2001 Oct;51(4):683–6.
18. Tarney CM. Bladder Injury During Cesarean Delivery. Curr Womens Health Rev. 2013 May;9(2):70–6.
19. Balbay MD, Cimentepe E, Unsal A, Bayrak O, Koç A, Akbulut Z. The actual incidence of bladder perforation following transurethral bladder surgery. J Urol. 2005 Dec;174(6):2260–2, discussion 2262-3.
20. 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.
21. Patel BN, Gayer G. Imaging of iyatrogenic complications of the urinary tract: kidneys, ureters, and bladder. Radiol Clin North Am. 2014 Sep;52(5):1101–16.
22. Phillips B, Holzmer S, Turco L, Mirzaie M, Mause E, Mause A, Person A, Leslie SW, Cornell DL, Wagner M, Bertellotti R, Asensio JA. Trauma to the bladder and ureter: a review of diagnosis, management, and prognosis. Eur J Trauma Emerg Surg. 2017 Dec;43(6):763-773
23. Mahat Y, Jy L, Ph C. A contemporary review of adult bladder trauma. J Inj Violence Res. 2019;11(2):101–6.
24. Kong JPL, Bultitude MF, Royce P, Gruen RL, Cato A, Corcoran NM. Lower urinary tract injuries following blunt trauma: a review of contemporary management. Rev Urol. 2011;13(3):119–30.
25. Morey AF, Broghammer JA, Hollowell CMP, McKibben MJ, Souter L. Urotrauma Guideline 2020: AUA Guideline. J Urol. 2021 Jan;205(1):30–5.
26. Patel DN, Fok CS, Webster GD, Anger JT. Female urethral injuries associated with pelvic fracture: a systematic review of the literature. BJU Int. 2017 Dec;120(6):766–73
27. Chapple CR. Urethral injury. BJU Int. 2000 Aug;86(3):318–26.
28. Battaloglu E, Figuero M, Moran C, Lecky F, Porter K. Urethral injury in major trauma. Injury. 2019 May;50(5):1053–7.
29. Barratt RC, Bernard J, Mundy AR, Greenwell TJ. Pelvic fracture urethral injury in males-mechanisms of injury, management options and outcomes. Transl Androl Urol. 2018 Mar;7(Suppl 1):S29–62.
30. Horiguchi A. Management of male pelvic fracture urethral injuries: Review and current topics. Int J Urol Off J Japanese Urol Assoc. 2019 Jun;26(6):596–607.
31. Johnson MH, Chang A, Brandes SB. The value of digital rectal examination in assessing for pelvic fracture-associated urethral injury: what defines a high-riding or nonpalpable prostate? J Trauma Acute Care Surg. 2013 Nov;75(5):913–5.
32. Horiguchi A, Edo H, Soga S, Shinchi M, Masunaga A, Ito K, et al. Pubourethral Stump Angle Measured on Preoperative Magnetic Resonance Imaging Predicts Urethroplasty Type for Pelvic Fracture Urethral Injury Repair. Urology. 2018 Feb;112:198–204.
33. Pichler R, Fritsch H, Skradski V, Horninger W, Schlenck B, Rehder P, et al. Diagnosis and management of pediatric urethral injuries. Urol Int. 2012;89(2):136–42.
34. Chapple CR, Png D. Contemporary management of urethral trauma and the post-traumatic stricture. Curr Opin Urol. 1999 May;9(3):253–60.
35. Mundy AR, Andrich DE. Urethral trauma. Part I: introduction, history, anatomy, pathology, assessment and emergency management. BJU Int. 2011 Aug;108(3):310–27
36. Mundy AR, Andrich DE. Urethral trauma. Part II: Types of injury and their management. BJU Int. 2011 Sep;108(5):630–50.
37. Koraitim MM. Effect of early realignment on length and delayed repair of postpelvic fracture urethral injury. Urology. 2012 Apr;79(4):912–5.
38. Mundy AR, Andrich DE. Pelvic fracture-related injuries of the bladder neck and prostate: their nature, cause and management. BJU Int. 2010 May;105(9):1302–8.
39. Mundy AR. Anastomotic urethroplasty. BJU Int. 2005 Oct;96(6):921–44.
40. Morey AF, McAninch JW. Reconstruction of posterior urethral disruption injuries: outcome analysis in 82 patients. J Urol. 1997 Feb;157(2):506-10. PMID: 8996343.
41. Baradaran N, Fergus KB, Moses RA, et al. Clinical significance of cystoscopic urethral stricture recurrence after anterior urethro- plasty: a multi-institution analysis from Trauma and Urologic Re- constructive Network of Surgeons (TURNS). World J Urol 2019;37:2763–8.

KISIM 3

ANDROLOJİ/İNFERTİLİTE

Erkek Üreme Fizyolojisi

Erhan ATEŞ, Haluk EROL

16 Bölüm

1. GİRİŞ

Erkek üreme sistemi temel olarak internal ve eksternal olarak iki bölümde incelenebilir. İnternal yapıları testis, epididim, vas deferens, seminal veziküller ve prostat oluştururken; eksternal yapılar penis ve skrotumdur (1). Erkek üreme sisteminin temel görevi üretmiş olduğu spermatozoon'u (sperm; çoğulu: spermatozoa), dişi üreme sistemine canlı olarak bırakmaktır. Bu süreç ancak sağlıklı bir hormonal düzenleme, sağlıklı bir sperm üretimi ve sağlıklı bir ereksiyon ile mümkündür (2). Bütün bu fonksiyonların sorunsuz gerçekleşebilmesi için ürogenital organlar ve aksesuar bez yapılarının tamamı iyi vaskülerize edilmişlerdir (1).

Üreme sisteminin temelinde testisler vardır. Testisler hem gerçekleştirdiği hormonal üretim hem de spermatogenezi sağlamasıyla üreme sisteminin merkezi olarak kabul edilebilir. Üretilen sperm kanallarda depolanma, taşınma ve olgunlaşma basamaklarını tamamladıktan sonra aksesuar bezlerin yardımıyla semenin sıvı komponentleri tamamlanmış şekilde ejakülasyon mekanizması sayesinde penis tarafından sarılmış olan üretradan kadın üreme sistemine gönderilir.

2. ERKEK ÜREME SİSTEMİNİN FİZYOLOJİK ANATOMİSİ

Gonadal yapılar embriyolojik olarak ilk kez gebeliğin 6-7. haftalarında genital kabartıdan farklılaşır. Cinsiyet belirlenirken dişi cinsiyet oluşacak ise genital kabartının korteks bölgesinden over gelişimi başlar; ancak erkek cinsiyet oluşacak ise genital kabartının medulla bölgesi gelişir ve bu yapıdan testis oluşur. Cinsiyet belirlenirken testis farklılaşmasının Y kromozomu ile ilişkisi olduğu ilk kez 1959 yılında Ford ve ark. tarafından ortaya atılmıştır. Bundan yaklaşık 30 yıl sonra ise Y kromozomunun kısa kolunda bir alan cinsiyet belirleyici bölge olarak tanımlanmış, bu bölge "Sex-determining Region on the Y chromosome (SRY)" olarak isimlendirilmiştir (3). SRY ilk olarak pre-Sertoli hücreleri tarafından salgılanır. Salgılanması gebeliğin 41. ile 44.

günleri arasına denk gelir. 45-50. günlerde primordial germ hücrelerinin çevresini saran Sertoli hücreleri ve testiküler kord yapıları gelişir. Premordial germ hücreleri spermatogoniumların öncül hücreleridir; ancak testis farklılaşması için gerekli değillerdir. SRY etkinlik göstermeye başladıktan sonra testiküler farklılaşmanın tamamlanması için genetik açıdan sürece birçok farklı gen dahil olur. Bu süreçte en önemli değişikliklerden biri de Sertoli hücrelerinden anti-müllerian hormon salgılanmasıdır. Öte yandan yine aynı dönemde testosteron (T) üretiminden sorumlu Leydig hücreleri ortaya çıkar (4,5).

Fetal hayatta T üretimi, SRY geninin etkinliği ortaya çıktıktan sonra, gebeliğin 8-9. haftalarında başlar (6). Gebeliğin ilk trimestrında plasental insan koryonik gonadotropin (HCG) hormonu tarafından uyarılan androjenlerin etkisiyle genital organların virilizasyonu başlar. Fetal hayatta T'nin üç temel görevi vardır. Bunlar internal genital organların diferansiasyonu, testisin desensusu ve gubernakulumun regresyonunun sağlanmasıdır. Testosteron erkek fetüste Wolfian kanal yapıları olarak adlandırılan epididim, vasdeferens ve seminal veziküllerin gelişiminde etkindir. Prostatın diferansiasyonu ile skrotum ve penis gibi dış genital organların diferansiasyonunda ise dihidrotestosteron (DHT) hormonu görev alır (7,8). Prepubertal dönemde inaktif olan hipotalamo-hipofizer aks puberteyle birlikte aktive olur, sekonder seks karakterlerinin oluşumuna ve spermatogenezise izin verir (9,10).

Gebeliğin 3. trimestrında, fetal hayatın başlangıcında intraabdominal yerleşimli olan testisler yavaşça desensusa başlar. Testisler peritoneal bir yapı olan prosessus vajinalisin peşinden aşağı doğru inguinal kanalı katederek skrotuma iner. Prosessus vajinalis geçiş tamamlandıktan sonra kapanır ve apoptozise uğrarken, rezidü kalan bir kısmı testisi çevreleyen tunica vajinalis katmanını oluşturur. Bu aşamada bir sorun olması çocukluk döneminde komünikan hidrosel ve ingunal herni oluşumuna neden olabilir (11). Testislerin skrotuma desensusunun tamamlanmasıyla normal fizyolojik konuma ulaşılmış olur.

Erişkinlerde testis boyutları yaklaşık 30 ml civarındadır. Her bir testis tunika albuginea tarafından 200-300 kadar lobüle ayrılır. Her bir lobülün içinde sarmal halde seminifer tübüller bulunur. Seminifer tübüllerin her biri gergin halde neredeyse bir metre uzunluğa sahiptir. Seminifer tübüllerin tamamının uç uca eklenmesi halinde bir testisteki tüm seminifer tübüllerin toplam uzunluğu 250 metreyi bulabilmektedir (12). Testisler anatomik olarak iki kompartmanda incelenebilir. Bunlar intestisyel kompartman ve seminifer tübül kompartmanıdır. İnterstisyel kompartman T üretiminden sorumlu olan Leydig hücrelerini içerir (13). Öte yanda bu alanda peritübüler miyoid hücreler, nörovasküler hücreler, fibroblastlar ve makrofajlar yer almaktadır. Seminifer tübüller ise inhibin B üreten Sertoli hücrelerini ve spermatogenezin çeşitli aşamalarındaki germ hücrelerini içeren, testiküler dokunun %80'ini oluşturan kısımdır. Seminifer tübüllerin temel hücresi olan Sertoli hücreleri Folikül Stimüle edici Hormon'un (FSH) etkisiyle spermatogenezi yönetir. Ayrıca Sertoli hücrelerinin ara-

larında bulunan sıkı bağlantılar kan-testis bariyerini oluşturur. Sertoli hücreleri kan-testis bariyerinin hem bazal hem de lüminal kısmına uzanır. Bu bariyer sayesinde farklılaşmış spermatosit, spermatid ve spermatozoa çevresel faktörlerden yalıtılmış ve Sertoli hücrelerinin kontrolünde adluminal kompartmandan lüminal kompartmana ve lümene yöneltilmiş olur (14).

Seminifer tübüller rete testis yapısıyla devam eder. Rete testis seminifer tübüllerde üretilen spermatozoa için bir rezervuar görevi görür. Sertoli hücreleri tarafından çevrelenen tübüli rekti, seminifer tübüller ve rete testis arasındaki bağlantıyı kurar. Bu yapılar daha sonra epididimi oluşturmak üzere embriyonik yaşamda mezonefrik tubüllerden köken alan ductuli efferentes'e dönüşür. Efferent kanallar epididimin başlangıç kısmına spermatozoayı ulaştırmakla görevlidir. Epididim; kaput, korpus ve kauda olmak üzere üç ana parçadan oluşur (15). Epididimin temel görevi üretilen spermatozoa'nın depolanması ve bu pasaj sırasında sperm hücrelerinin hareket yeteneğini kazanmasıdır. Öte yandan seminifer tübüllerden spermatozoa taşıyan testiküler sıvının büyük kısmı epididimin kaput kısmında emilir ve böylece sperm konsantrasyonu 100 kata kadar artar. Ayrıca sperm yüzey yükünden membran protein bileşenlerine ve immunreaktif özelliklerine kadar bir dizi değişiklik burada gerçekleşir (16). Kauda spermatozoa depolayan bölge olduğu için diğer bölümlerden daha dilate görünümdedir. Epididimin kıvrımlı kanalları düz bir yapılanma gösteren vaz deferense açılır. Vaz deferensin çevresinde epitelyal dokuları kalın bir kas tabakası çevreler (15). Epididim ile ejakülatuvar kanal arasında bir köprü görevi gören vaz deferens, seminal emisyon sırasında güçlü kas yapısıyla spermatik içeriğin prostatik üretraya doğru itilmesini sağlar (17). Vaz deferensin sperm depolamada görevi oldukça düşüktür, spermlerin %2 kadarlık kısmı bu bölümde bulunur (16).

Aksesuar seks glandlarını; bulboüretral ve periüretral glandlar, prostat ve seminal veziküller oluşturur. Seminal veziküller 15 cm uzunluğunda, 5 gr ağırlığında, kese benzeri yapılardır. Hafif alkali bir sıvı salgılar ve bu sıvı yüksek miktarda sitrik asit, fruktoz, prostaglandinler, çinko gibi moleküller içerir. Prostat ise 20 gr ağırlığında tübüloalveolar yapıda bir organ olup üretrayı çepeçevre sarar (2). Prostat da sitrik asit, asit fosfataz, prostat spesifik antijen ve çinko içerikli asidik özellikte bir sıvı üretir. Seminal veziküller seminogellin adı verilen koagülatif formda proteinler üretirken, prostat bezi semenin likefaksiyonundan sorumludur (18). Ejakulatın %95'lik kısmını esas olarak prostat (1.5 ml) ve seminal veziküller (3.0 ml) oluşturur. Diğer bez yapıları ejakulat içeriğine minimal katkı sağlar (2).

3. ÜREME FİZYOLOJİSİNİN HORMONAL KONTROLÜ

Hipotalamo-hipofizo-gonadal aks, fertilizasyonun düzenlenmesinde önemli görevlere sahip, birbiriyle iletişim halinde olan nöroendokrin sistemin humoral bileşenidir. Bu kompleks mekanizmanın merkezi sinir sistemi tarafından kontrol altında olduğu ilk kez 1937 yılında henüz bir tıp öğrencisi olan Geoffrey Harris tarafından

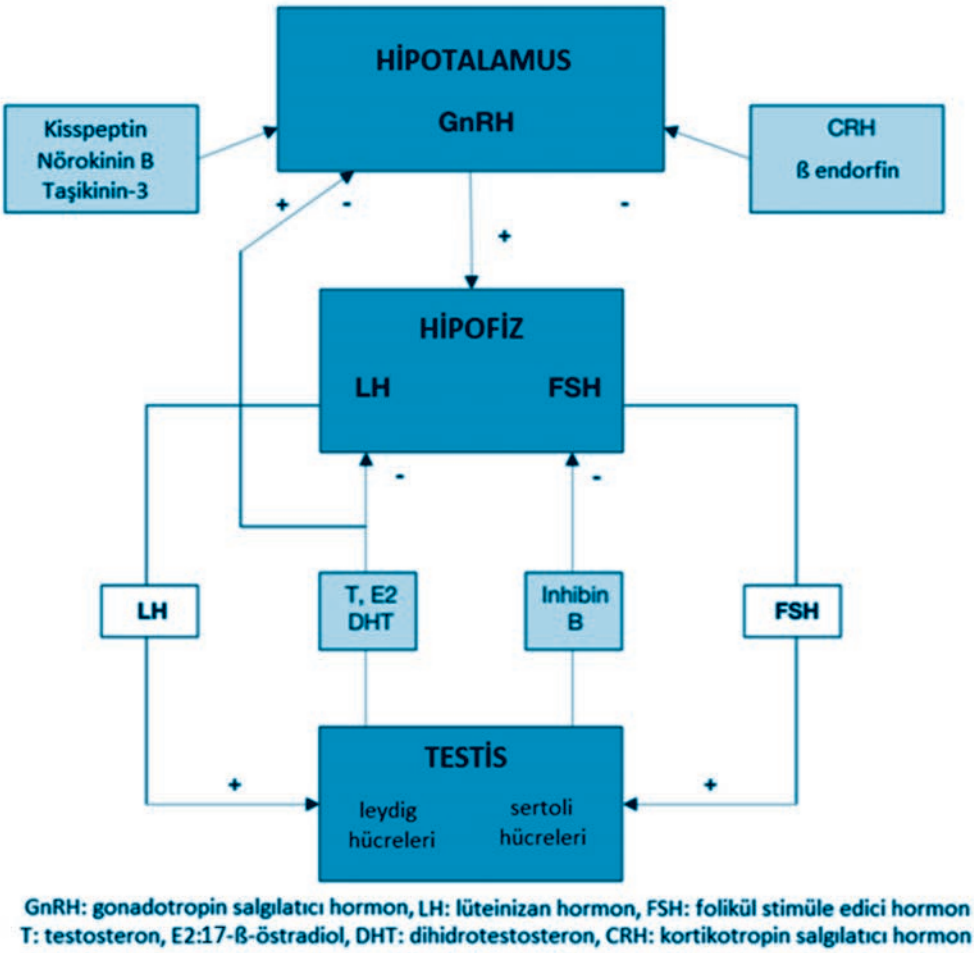
Tablo 1. SHBG miktarını etkileyen faktörler(27) (Avrupa Üroloji Derneği Seksüel ve Reprodüktif Sağlık 2021 Kılavuzu'ndan uyarlanmıştır.)

SHBG arttıranlar	SHBG azaltanlar
• İlaçlar: antikonvülsanlar, östrojenler, tiroid hormonu • Hipertiroidizm • Karaciğer hastalığı • Yaşlanma • Sigara içmek • AIDS/HIV	• İlaçlar: büyüme hormonu, glukokortikoidler, testosteron, anabolikandrojeniksteroidler • Hipotiroidizm • Obezite • Akromegali • Cushing hastalığı • İnsülin direnci • Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı • Nefrotiksendrom

açıklanmıştır (19). Hipofiz bezi testislerin aktivitesi üzerinde iki hormon vasıtasıyla etki oluşturur. Bunlardan ilki T üretimini düzenleyen lüteinizan hormon (LH), diğeri ise seminifer tübüllerden sperm üretimini kontrol eden FSH'dır. Gonadotropinlerin üretilmesi ve salgılanması hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) tarafından uyarılır. Bu uyarım yine santral bir mekanizma ile seks steroidleri ve inhibin B'nin etkisiyle hipotalamus üzerinden negatif feedback ile inhibe edilir (Şekil-1) (20,21). GnRH pulsatil olarak salgılanan bir hormondur. Reprodüktif çağa ulaşmış bir erkekte hipotalamus her 1-3 saatte bir pulsatil olarak GnRH salgılar (22). GnRH, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve β-endorfin, nöronlar dahil olmak üzere hipotalamik nöronların etkisiyle negatif olarak kontrol edilir (20,21). GnRH üzerinde taşikinin-3, kisspeptin-1 (Kiss-1) nöronları ve nörokinin-B pozitif düzenleyici etkinlik göstermektedir. Leptin, Kiss-1 sinyal aktivasyonunu sağlayarak dolaylı yoldan bu mekanizma üzerinde etkinliğe sahiptir (23).

Kolesterol Leydig hücreleri tarafından LH'ın etkisiyle T'a çevrilir. Bu süreçte ara ürün olarak Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenodion oluşur. Vücudun tek androjen kaynağı testisler değildir. Hem erkek hem de kadınlarda adrenallerin zona retikülaris tabakasında DHEA ve androstenodion gibi androjenlerin üretimi olduğu bilinmektedir. Bu androjenler T kadar güçlü olmayıp T reseptörleri için zayıf afiniteli moleküllerdir. Öte yandan bu moleküller, aşırı üretilmeleri durumunda periferik dokularda T'a dönüşebilmektedir (24).

Testisler günlük ortalama 5-10 mg civarı T salgılarken, yapısında ortalama 25 mg civarı T depolar. Testislerin temel görevi T üretmek olsa da, DHT ve androstenodion gibi diğer seks steroidleri de belirli miktarda üretmektedir. DHT genel T metabolizmasında %6-8'lik bir etkinliğe sahiptir. Vücutta plazmadaki T'nin yaklaşık %5'i kadar da DHT bulunur. Testosteron prostat tarafından üretilen bir hormon olan 5-alfa redüktaz yardımıyla DHT'ye dönüştürülür. Bu iki hormon da aynı androjen reseptörlerine bağlanma özelliklerine sahipken DHT'nin afinitesi T'ye göre daha yüksektir. DHT yüz, vücut ve genital bölge kıllanması, artmış akne ve sebase gland aktivitesi, erkek tipi saç çizgisinin belirlenmesi ve erkek



Şekil 1. Erkek reprodüktif sisteminin hormonal kontrolü (27) (Avrupa Üroloji Derneği Seksüel ve Reprodüktif Sağlık 2021 Kılavuzu'ndan uyarlanmıştır.)

tipi kelleşme gibi fizyolojik gelişmelerden sorumludur. Testosteron ve öncül molekülleri, P450 aromataz yoluyla östron (E1) ve 17-β östradiol (E2) gibi metabolitlerine aromatize olabilir (20–22).

Ayrıca Leydig hücrelerinin 5-10 µg gibi miktarlarda östrojeni direkt olarak sentezleme yeteneği vardır, üretilen bu miktar dolaşımdaki östrojenlerin %20 'sini oluşturmaktadır (25). DHT ve östradiol T üretiminde hipotalamus üzerinden negatif feedback etki yapabilir (26). Testosteron'un %90-95'lik kısmı testislerde seminifer tübüllerin arasındaki interstisyel bölgelerde yer alan Leydig hücrelerince üretilir. Küçük bir kısmı ise birçok steroid yapılı maddeyi üreten adrenallerden kaynaklıdır (2).

Testosteronun %60-70'lik kısmı karaciğer tarafından üretilen ve kanda T'a

bağlanarak onun biyolojik aktivilere dahil olmasını engelleyen yüksek afiniteli bir protein olan seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlı olarak bulunmaktadır. Testosteronun kalan %30-40'lık kısmının büyük bölümü dolaşımda daha düşük afinite ile T'u taşıyan protein yapılarına bağlı olarak bulunur. Bunlar albumin, alfa-1 asit glikoprotein ve kortikosteoid bağlayıcı proteindir. Vücuttaki T'nin %1-2'lik kısmı ise herhangi bir protein yapıya bağlanmaz. Dolaşımdaki serbest ve düşük afiniteli protein yapılara bağlı olan T biyolojik olarak kullanılabilir (biyoyararlı / bioavailable) T olarak adlandırılır (28).

Biyoyararlı T miktarı bazı hastalıklara, yaşlanmaya ve ilaçlara bağlı değişebilir (Tablo-1) (27). Biyoyararlı T miktarını değiştirebilecek durumların bilinmesi erkeklerde androjen düzeylerinin hesaplanmasında önemlidir (27). Aslında, yaşlandıkça vücuttaki total T miktarında büyük değişiklik olmamasına rağmen serbest T miktarında %50'lik bir azalma olur. Yaşlılıkla artan adipoz dokuya bağlı olarak adipoz doku kaynaklı östrojenler SHBG miktarının artmasına neden olur (2). Bu durum T biyoyararlanımını azaltır.

Testosteron erkek cinselliğinin tüm aşamalarında görev alır. Cinsel isteğin temel yakıtı T'dir. Cinsel düşünceler ve cinsellikle ilgili motivasyonlar T ile yakın ilişkilidir (29). Cinsel istekte azalma, erektil disfonksiyon ve sabah ereksiyonlarının frekansının azalması yaşa bağlı T azalmasının ve cinsel işlev bozukluklarının en spesifik semptomlarıdır (30,31).

Testosteron penisin fonksiyonları üzerinde de oldukça etkilidir. Nitrik oksit ekspresyonunu sağlar. Ereksiyon üzerinde negatif etkisi olan Rho-kinaz yolağının etkinliğini bozarak hem kavernozal cisim içindeki enzimatik aktiviteleri düzenler hem de ereksiyon için gerekli olan yapısal bütünlüğü sağlar. Öte yandan penisin adrenerjik yanıt mekanizması ve kavernöz düz kas döngüsünde de görev alır (30,32). Ejakülasyon refleksini kontrol eden spinal ve supraspinal bazı alanlarda androjen reseptörlerinin ekspresyonu T'nin ejakülasyon üzerinde de etkisi olabileceğini düşündürmektedir (33).

Yapılan çalışmalar T'nin hipotalamusta kendi metabolitleri olan DHT ve estradiole metabolize olduğunu, bu hormonların uyum içinde çalışmasının normal cinsel davranış ve tepkilerini yönetmekte etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur (26). Erkek cinsel davranış eğiliminde T önemli görev alır. Komplet androjen rezistansı (tip 1 testiküler feminizasyon) olan kişiler kadın davranışı sergilerken kısmi androjen duyarlılığı olan kişiler (tip 2 testiküler feminizasyon) genelde erkek cinsiyet rolünü üstlenirler. Bu durum androjenlerin cinsiyet rolünü belirlemede kritik olduğunu göstermektedir (34).

Bütün bu karmaşık fizyolojik reprodüktif etkilerinin yanında T; pubertal büyümeyi başlatan, kemik yoğunluğunu arttıran, erken dönemde epifiz plaklarında doku büyümesini stimüle ederken geç ergenlikte epifiz plaklarının kapanmasını sağlayan, iskelet kasındaki anabolik süreçleri arttırarak kas kütlesi gelişimini sağlayan, eritropoezi destekleyerek erkeklerde kadınlara göre daha yüksek hemotokrit seviyelerine ulaşılmasını sağlayan çok fonksiyonlu kritik bir hormondur (22).

4. SPERMATOGENEZİS VE DÖLLENME

Spermatogenezis testislerin seminifer tübül içindeki spermatogoniumların, çeşitli bölünme ve olgunlaşma basamaklarını geçtikten sonra olgun spermatozoon haline gelmesidir. Daha önceleri spermatozoon'un daha uzun bir sürecin sonunda oluştuğu varsayılıyorsa da günümüzde bu sürecin 42 ile 76 gün arasında değişebildiği, ortalama olarak 64 gün sürdüğü belirtilmektedir (35). Günlük ortalama spermatozoon üretim miktarı 150 milyon ile 275 milyon arasında değişmektedir. Sağlıklı bir spermatogenezis için normal vücut sıcaklığı'nın 2-4 °C daha altında bir sıcaklık gerekir. Skrotum testisler için bu uygun sıcaklığı sağlar (2).

Primordial germ hücreleri embriyolojik hayatta gonositlere farklılaşırlar. Bunlar insanda mayoz bölünme özelliğine sahip tek hücre grubudur. Gonositler mitozun G0 aşamasında arrest'e uğrarlar ve doğum sonrası döneme dek farklılaşmadan mitotik açıdan inaktif şekilde beklerler. Doğum sonrası ilk 6 aylık dönemde gonositler spermatogoniumlara farklılaşırlar. Spermatogoniumlar ise pubertede gelecek olan farklılaşma emrine kadar sessiz halde beklerler ve dişi cinsiyetten farklı olarak mitoz yolu ile sayılarını artırırlar (12). İnsanda birden fazla spermatogonium tipi vardır. Bunlar soluk tip A spermatogonium, koyu tip A spermatogonium ve tip B spermatogoniumdur. Spermatozoon oluşumu tip B spermatogoniumlardan gerçekleşir (36).

Koyu tip A spermatogoniumlar aktif görev almayan ve rezerv hücre görevini sürdüren kök hücrelerdir. Soluk tip A spermatogoniumlar ise aktif görev alan kök hücrelerdir. Soluk tip A spermatogoniumlar mitoz bölünme ile hem ileride bu süreci devam ettirecek yeni kök hücreleri hem de daha sonra spermatozoon'a dönüşecek olan tip B spermatogoniumları oluşturarak döngünün devamlılığını sağlar (12). Oluşan tip B spermatogoniumlar primer spermatositleri oluştururlar (37). Replikasyon aşamasında genetik materyal kopyalanarak korunur, genetik materyalde olduğu gibi sitoplazma da yavru hücreler arasında eşit olarak bölünür (38).

Spermatogenezis süreci temelde iki bölümde incelenebilir. Bunlardan ilki spermatosit gelişimi aşaması olan spermatositogenezistir. Bu aşamada replike olmuş diploid (2n=46) özellikteki primer spermatositler mayoz I ile haploid özellikteki sekonder spermatosit (n=23) ve mayoz II ile 4 adet spermatid'e (n=23) dönüşür. Spermiogenez aşamasında ise metamorfoz ile yuvarlak tek n spermatidden kuyruklu ama hareketsiz sprematozoon oluşarak spermatogenez tamamlanır (16). Spermiyogenezis aşaması spermatidin herhangi bir hücresel bölünme aşaması içermediği sadece morfolojik özelliklerinin değişerek spermatozoon'a dönüştüğü bir olgunlaşma süreci olarak tanımlanabilir. Bu aşamada hem nükleusta hem de sitoplazmada birçok değişiklik meydana gelir (12).

Spermatozoon kendisinden önceki sperm öncülerinden farklı olarak DNA materyalini saklayan bir baş ve yumurtaya ulaşabilmek için hareketli bir yapı oluşturan kuyruktan oluşur. Spermatozoon vücuttaki birçok hücreden farklı olarak küçük bir sitoplazmaya sahiptir, hücrenin büyük kısmını çekirdek yapısı oluşturmaktadır

(16). Hücrenin %65'ini kaplayan çekirdek protein ile konjuge halde DNA içerir. Genetik bilgi kromatin halinde sıkı halde paketlenmiş şekilde bulunur ve kromozomal yapılar net görülemez. Cinsiyete karar veren X veya Y kromozomları dahil tüm genetik bilgi çekirdekte saklanmıştır (39).

Spermatozoon'un baş yapısı oval görünümlüdür. Oval baş yapısına sahip olamayan spermatozoon globoozospermi olarak adlandırılırlar ve oosite penetre olma özelliğine sahip olmayan infertil spermlerdir (12). Bunun dışında baş boyutunun normalin altında/üstünde olduğu veya çift başa sahip olma gibi kusurlar görülebilir (16). Morfolojik olarak en yaygın görülen patoloji başsız spermatozoondur (16).

Spermatozoon başının ön kısmını, büyük bölümü golgi aygıtından ibaret olan akrozom oluşturur (40,41). Akrozom döllenme aşamasında görev alan hiyalüronidaz ve akrosin gibi birçok enzimi bünyesinde barındırır. Spermatozoon ve oositin birleşmesi esnasında plazma membranı ve dış akrozomal membran arasında çeşitli bölgelerde birleşmeler yaşanır ve böylece akrozom reaksiyonu sırasında enzimler ortamda serbest kalır (39). Akrozom reaksiyonunu tetikleyen bir diğer faktör de spermlerin oositin foliküler sıvısı ile karşılaşmasıdır (42).

Boyun, baş ile kuyruk arasında bir bağlantı noktasıdır. Kırılgan bir yapıya sahiptir. Spermatozoon'un kuyruğu spermiogenez aşamasında oluşmaya başlar. Kuyruk yapısı gelişim sırasında sentriyolden 9+2 yapısındaki mikrotübül formasyonundan farklılaşarak oluşur. Farklılaşan sentriyol, spermatozoon'un ancak taramalı elektron mikroskopu altında görülebilen orta parça, ana parça ve son parça olarak adlandırılan bölümlerini oluşturur. Kuyruk mikrotübül yapısının yanında çeşitli dış destek lifleri ve fibröz kılıf sayesinde daha güçlü bir yapıya kavuşur. Orta parça uca doğru gittikçe incelir. Kuyruğun en uzun parçası ana parça olarak adlandırılır ve hareketin yönetimi bu kısımdan sağlanır. Son parça ise dış liflere sahip olmadığı için oldukça incedir. (12,39).

Spermatozoon büyümeyen ve bölünmeyen özelleşmiş hücrelerdir; ancak seminifer tübüllerden ayrılırken (spermiasyon) her ne kadar anatomik olarak özelleşmiş hücreler olarak görülseler de hem motilitenin kazanımı hem de fertilizasyon özelliği açısından spermatozoa epididimde maturasyonlarını tamamlamaları gerekir. Bu özelliklerin kazanılmasının mekanizması tam olarak bilinmese de androjen bağımlı oldukları ve DHT tarafından düzenlendikleri düşünülmektedir (43). Fertilizasyonun kazanılması için sadece epididimal matürasyon yeterli değildir, kadın üreme kanallarında geçireceği kapasitasyon olarak adlandırılan matürasyon sürecinin yaşanması da şarttır. Kapasitasyon sırasında spermatozoon'un plazma membranında kolesterol kaybı yaşanır. Membran akışkanlığında artış olur. Ayrıca hücre içerisindeki iyon konsantrasyonlarında değişiklikler görülür. Bütün bu değişiklerle birlikte, spermatozoon hiperaktivasyon olarak da bilinen "asimetrik flagellar vuruş" adı verilen bir hareket özelliği kazanır ve akrozom reaksiyonu için uygun hale gelir (44).

Cinsel ilişki sırasında ejakülasyon ile birlikte epididimin kauda bölümünde bi-

riktirilmiş olan spermatozoa semeni oluşturan diğer salgılar ile birlikte kadın üreme sistemine gönderilir. Ejakülat vajenin posterior forniksinde birikir. Ejakülasyonun ilk fraksiyonunun hayatta kalma kabiliyeti sonraki fraksiyonlara göre daha üstündür. Posterior fornikse yerleşen spermatozoa büyük kısmı 15-20 dakika gibi kısa bir sürede likefiye olarak servikal mukusa penetre olurlar (45,46). Spermatozoa yüksek motilite kabiliyetleri sayesinde servikal açıklıktan geçerek sperm-oosit birleşmesini gerçekleştirmek üzere tubalara doğru ilerlerler (47).

Spermatozoon yaşlandıkça kaliteleri azalır, uzun süre beklemenin sonunda önce dölleme kabiliyetleri, sonra motiliteleri ve canlılıkları azalır. Bu nedenle yaşlanmış spermatozoon eliminasyonu fertilizasyon açısından önemlidir. Aksi halde beklemiş ejakülat yüksek sperm konsantrasyonuna sahip olsa dahi semen kalitesi düşüktür (16).

5. SONUÇ

Erkek üreme sisteminin temel görevi üretmiş olduğu spermi dişi üreme sistemine canlı olarak bırakmaktır. Bu sürecin sağlıklı bir şekilde gerçekleşebilmesi için sağlıklı bir ürogenital anatomi ve nörohormonal düzenlenmesi sağlıkla işleyen ereksiyon ve ejakülasyona sahip olmak gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Tiwana MS, Leslie SW. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Testicle. In Treasure Island (FL); 2021.
2. Mawhinney M, Mariotti A. Physiology, pathology and pharmacology of the male reproductive system. Periodontol 2000. 2013 Feb;61(1):232–51.
3. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. Nature. 1990 Jul;346(6281):240–4.
4. Grumbach M, Conte F. Disorders of sexual differentiation. In: Williams B, Wilson J, Foster D, editors. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1992. p. 853–952.
5. Viger RS, Silversides DW, Tremblay JJ. New insights into the regulation of mammalian sex determination and male sex differentiation. Vitam Horm. 2005;70:387–413.
6. She Z-Y, Yang W-X. Sry and SoxE genes: How they participate in mammalian sex determination and gonadal development? Semin Cell Dev Biol. 2017 Mar;63:13–22.
7. Gurung P, Yetiskul E, Jialal I. Physiology, Male Reproductive System. In Treasure Island (FL); 2021.
8. Birnbaum W, Bertelloni S. Sex hormone replacement in disorders of sex development. Endocr Dev. 2014;27:149–59.
9. Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, Seminara SB, Huhtaniemi IT, Rey RA, et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. Nat Rev Dis Prim. 2019 May;5(1):38.
10. Richmond EJ, Rogol AD. Male pubertal development and the role of androgen therapy. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007 Apr;3(4):338–44.
11. Dagur G, Gandhi J, Suh Y, Weissbart S, Sheynkin YR, Smith NL, et al. Classifying Hydroceles of the Pelvis and Groin: An Overview of Etiology, Secondary Complications, Evaluation, and Management. Curr Urol. 2017 Apr;10(1):1–14.
12. Neto FTL, Bach PV, Najari BB, Li PS, Goldstein M. Spermatogenesis in humans and its affecting factors. Semin Cell Dev Biol. 2016 Nov;59:10–26.
13. Al-Agha OM, Axiotis CA. An in-depth look at Leydig cell tumor of the testis. Arch Pathol Lab Med. 2007 Feb;131(2):311–7.
14. França LR, Hess RA, Dufour JM, Hofmann MC, Griswold MD. The Sertoli cell: one hundred fifty years of beauty and plasticity. Andrology. 2016 Mar;4(2):189–212.
15. Haschek W, Rousseaux C, Wallig M. Male Reproductive System. In: Fundamentals of Toxicologic Pathology. 2nd ed. Academic Press; 2010. p. 553–97.
16. Sharma R, Agarwal A. Spermatogenesis: An Overview. In: Zini A, Agarwal A, editors. Sperm Chromatin: Biological and Clinical Applications in Male Infertility and Assisted Reproduction [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2011. p. 19–44. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6857-9_2
17. Steers WD. Physiology of the vas deferens. World J Urol. 1994;12(5):281–5.
18. Jones MEE, Boon WC, Proietto J, Simpson ER. Of mice and men: the evolving phenotype of aroma-

tase deficiency. Trends Endocrinol Metab. 2006 Mar;17(2):55–64.
19. Fink G. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: MEMOIR: Harris' neuroendocrine revolution: of portal vessels and self-priming. J Endocrinol. 2015 Aug;226(2):T13-24.
20. Santi D, Corona G. Primary and Secondary Hypogonadism. In: Simoni M, Huhtaniemi IT, editors. Endocrinology of the Testis and Male Reproduction [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 687–747. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-44441-3_24
21. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. Endocr Rev. 2011 Feb;32(1):81–151.
22. Nassar GN, Leslie SW. Physiology, Testosterone. In Treasure Island (FL); 2021.
23. Morelli A, Corona G, Filippi S, Ambrosini S, Forti G, Vignozzi L, et al. Which patients with sexual dysfunction are suitable for testosterone replacement therapy? J Endocrinol Invest. 2007 Nov;30(10):880–8.
24. Clark BJ, Prough RA, Klinge CM. Mechanisms of Action of Dehydroepiandrosterone. Vitam Horm. 2018;108:29–73.
25. Rochira V, Carani C. Aromatase deficiency in men: a clinical perspective. Nat Rev Endocrinol. 2009 Oct;5(10):559–68.
26. Mawhinney MG, Neubauer BL. Actions of estrogen in the male. Invest Urol. 1979 May;16(6):409–20.
27. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health 2021.
28. Rosner W, Vesper H. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Oct;95(10):4542–8.
29. Corona G, Isidori AM, Aversa A, Burnett AL, Maggi M. Endocrinologic Control of Men's Sexual Desire and Arousal/Erection. J Sex Med. 2016 Mar;13(3):317–37.
30. Rastrelli G, Corona G, Tarocchi M, Mannucci E, Maggi M. How to define hypogonadism? Results from a population of men consulting for sexual dysfunction. J Endocrinol Invest. 2016 Apr;39(4):473–84.
31. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. N Engl J Med. 2010 Jul;363(2):123–35.
32. 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.
33. Corona G, Jannini EA, Vignozzi L, Rastrelli G, Maggi M. The hormonal control of ejaculation. Nat Rev Urol. 2012 Sep;9(9):508–19.
34. Wilson JD. Androgens, androgen receptors, and male gender role behavior. Horm Behav. 2001 Sep;40(2):358–66.
35. Misell LM, Holochwost D, Boban D, Santi N, Shefi S, Hellerstein MK, et al. A stable isotope-mass spectrometric method for measuring human spermatogenesis kinetics in vivo. J Urol. 2006 Jan;175(1):242–6; discussion 246.
36. de Kretser DM, Loveland KL, Meinhardt A, Simorangkir D, Wreford N. Spermatogenesis. Hum Reprod. 1998 Apr;13 Suppl 1:1–8.
37. Clermont Y. Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. Physiol Rev. 1972 Jan;52(1):198–236.
38. Berezney R, Coffey DS. Nuclear matrix. Isolation and characterization of a framework structure from rat liver nuclei. J Cell Biol. 1977 Jun;73(3):616–37.
39. Hafez ES. The human semen and fertility regulation in the male. International Conference in Andrology. J Reprod Med. 1976 Feb;16(2):91–6.
40. Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, Lombard CJ, Van der Merwe JP, van Zyl JA, et al. Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. Fertil Steril. 1986 Dec;46(6):1118–23.
41. Menkveld R, Stander FS, Kotze TJ, Kruger TF, van Zyl JA. The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria. Hum Reprod. 1990 Jul;5(5):586–92.
42. Burrello N, Vicari E, D'Amico L, Satta A, D'Agata R, Calogero AE. Human follicular fluid stimulates the sperm acrosome reaction by interacting with the gamma-aminobutyric acid receptors. Fertil Steril. 2004 Oct;82 Suppl 3:1086–90.
43. Brooks DE. Epididymal functions and their hormonal regulation. Aust J Biol Sci. 1983;36(3):205–21.
44. Stival C, Puga Molina L del C, Paudel B, Buffone MG, Visconti PE, Krapf D. Sperm Capacitation and Acrosome Reaction in Mammalian Sperm. Adv Anat Embryol Cell Biol. 2016;220:93–106.
45. Tredway DR, Settlage DS, Nakamura RM, Motoshima M, Umezaki CU, Mishell DRJ. Significance of timing for the postcoital evaluation of cervical mucus. Am J Obstet Gynecol. 1975 Feb;121(3):387–93.
46. Tredway DR, Buchanan GC, Drake TS. Comparison of the fractional postcoital test and semen analysis. Am J Obstet Gynecol. 1978 Mar;130(6):647–52.
47. Settlage DS, Motoshima M, Tredway DR. Sperm transport from the external cervical os to the fallopian tubes in women: a time and quantitation study. Fertil Steril. 1973 Sep;24(9):655–61.

Ejakülasyon Bozuklukları

Ender CAYLAN, Mustafa Faruk USTA

17 Bölüm

EJAKÜLASYON BOZUKLUKLARI

Ejakülasyon bozuklukları; en sık karşılaşılan erkek seksüel fonksiyon hastalığı olup prematür ejakülasyondan geçikmiş ejakülasyona kadar geniş bir hastalık spektrumunu kapsamaktadır (1).

Ejakülatuvar Yanıtın Anatomi ve Fizyolojisi

Duysal sinir ve bölgeler, afferent yollar, serebral duysal alanlar, serebral motor alanlar, spinal motor alan, ve efferent yollar ejakülatuvar refleksin fizyolojik bölümlerini oluşturur. Nörokimyasal olarak ele alındığında; bu refleksin primer olarak santral serotoninerjik ve dopaminejik nöronlar arası bir ilişki ile sekonder olarak da kolinerjik, adrenerjik, oksitosinerjik ve gama aminobutirik asid (GABA) nöronları arasındaki kompleks etkileşim ile gerçekleştiği düşünülmektedir (1).

Ejakülatuvar refleksin; emisyon, ejeksiyon (penil ekspulsiyon) ve orgazm olmak üzere 3 fazı bulunmaktadır. Emisyon anında seminal veziküller ve prostat bezinde ritmik kontraksiyonlar oluşmakta, ekspulsiyon anında ise sempatik sinirler (T10-L2) aracılığıyla sperm ve seminal sıvı posterior uretraya boşaltılmaktadır. Ek olarak; ejeksiyon anında bulbokavernöz ve pelvik taban kasları birlikte kasılmakta ve ekternal üriner sfinkter relakse olmaktadır. Refleksin bu bölümü de S2-S4 somatik sinir merkezleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Tüm bunların dışında, ejeksiyon sırasında mesane boynu kapanmakta ve ejakülatın retrograd olarak mesaneye kaçması engellenmektedir. Orgazm süreci ise; posterior uretrada artmış prostatik basınç ile uyarılan pudental sinir ve beyinde düzenlenen karmaşık bir sürecin sonucudur. Son yıllarda yürütülen bilimsel çalışmaların sonuçları; dopamin, serotonin, asetilkolin, oksitosin, GABA ve nitrik oksit gibi çok çeşitli nörotransmitterlerin ejakülasyon kontrolünde rol oynadığını ortaya koymuştur. Birincil nörotransmitterlerden olan dopamin, D2 reseptörleri aracılığıyla seminal emisyon/ejakülasyonu oluşumunu uyarırken, serotonin bu refleksi inhibe etmektedir. Serotoninerjik reseptör-

ler yoğun olarak beyin ve medulla spinalis ile beyin sapı, raphe nuclei ve retiküler formasyon gibi lokasyonlarda yer almaktadır. Günümüzde 5-HT1a, 5-HT1b, 5-HT2a, 5-HT2b ve 5-HT2c gibi değişik serotonin reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Daha önemlisi; 5-HT2c reseptörlerinin uyarılmasının ejakülasyonu geciktirdiği, postsinaptik 5-HT1a reseptörlerinin uyarılmasının ise ejakülasyon zamanının kısalttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkan bilim adamları, prematür ejakülasyon şikayeti olan erkeklerde artmış 5-HT1a ve azalmış 5-HT2c sensitivitesinin rol oynadığını öne sürmüşlerdir (2,3).

PREMATÜR EJAKÜLASYON (PE):

Tanım

Ejakülasyon bozuklukları içinde en sık karşılaşılan klinik antite 'Prematür ejakülasyon' olup son yıllarda konu ile ilgili preklinik ve klinik çalışmaları yürüten araştırmacılar; hastalığın tanımı ile ilgili zaman içerisinde yeni kriter revizyonları yapma gereği duymuşlardır. Son bilimsel yayınlara göre PE;

a) İlk ilişkiden beri mevcut olan (Hayat boyu PE) ve vaginal penetrasyon sonrası her zaman/çoğu zaman ortaya çıkan bir dakikadan daha kısa süreli ya da zaman içerisinde ortaya çıkan (Kazanılmış PE) ve genellikle üç dakikanın altına gerçekleşen ejakülasyon varlığı,
b) İlişkilerin tamamı ya da tamamına yakınında ertelenemeyen ejakülasyon varlığı,
c) Sözü edilen ejakülasyon'un; Stres, sıkıntı hayal kırıklığı ve/veya cinsel ilişkiden uzaklaşmaya neden olması şeklinde tanımlanmaktadır (4).

Klasifikasyon

Genellikle PE; 'Hayat Boyu' ve 'Kazanılmış' PE olmak üzere iki ana gruba ayrılıyor olsa da; son yıllarda çoğu yazar tarafından kabul gören ve geliştirilen sınıflamaya göre hastalar; 'Hayat Boyu' ve 'Kazanılmış' gruplarına ek olarak; 'Doğal Değişken' ve 'Prematüre Benzeri Ejakülasyon Bozukluğu' olarak isimlendirilen iki hasta grubu daha bulunmaktadır (1,4).

Prevelans

Değişik kıta ve ülkelerde yapılan çalışmalara göre cinsel olarak aktif olan erkeklerin %3-30'unda PE şikayetinin alt gruplarından en az birine rastlanmaktadır. Türk Androloji Derneği tarafından ülkemizde yakın tarihte yapılmış bir çalışmanın sonuçlarına göre; yaş ortalaması 41.9±12.7 olan cinsel açıdan aktif erkeklerin %20'sinde PE şikayetinin bulunduğu tespit edilmiştir. Ek olarak, bu hastaların PE sınıflaması yapıldığında; %2.3, %3.9, %8.5 ve %5.1'inde sırasıyla; 'Hayat Boyu', 'Kazanılmış', 'Doğal Değişken' ve 'Prematüre Benzeri Ejakülasyon Bozukluğu' olduğu saptanmıştır (5).

Etiyoloji

'Hayat Boyu' PE şikayetinin 5-HT1a hipersentivitesi ve/veya 5-HT2c hiposensitivitesi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Buna karşılık, 'Kazanılmış' PE şikayetinin; Erektil Disfonksiyon (ED), prostatit, tiro-

id disfonksiyonu ya da psikolojik nedenli ve eşler arası ilişki bozukluklarına bağlı olarak ortaya çıktığı bildirilmektedir. Ek olarak, Testosterone ve Prolaktin hormon anomalilerinin de kazanılmış ejakülasyon bozukluklarında rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (1,2).

Tanı

Her hastada olduğu gibi PE şikayetiyle başvuran hastalarda tam bir tıbbi ve seksüel hikayenin alınması, fizik muayenenin yapılması ve erektil fonksiyonun değerlendirilmesi gereklidir. Doğru bir tanı ve takibin yapılabilmesi adına; ejakülasyon zamanı (IELT-Intravaginal Ejaculation Latency Time) hasta ve eşi tarafından kronometre kullanılarak objektif olarak ölçülmelidir. Ek olarak son zamanlarda validasyon değerlendirmeleri yapılarak geçerliliği ortaya konulmuş olan PE değerlendirme formları tanıya destek amacıyla kullanılabilir. Konu ile ilgili başta ISSM (International Society for Sexual Medicine) olmak üzere; bilimsel kuruluşlar tarafından hazırlanan kılavuzlara göre PE tanı kriterleri göz önünde bulundurulmalıdır (1,6).

Tedavi

PE şikayetiyle başvuran tüm hastalara psikolojik destek/eğitim verilmesi önerilen bir yaklaşımdır. Tedavi başarısının elde edilmesinde eşlerin tedavinin bir parçası olarak değerlendirilmesi ve mümkünse tedavi sürecine katılımlarının sağlanması esastır. Günümüzde 'Yaşam Boyu' PE tedavisinde 'Gerektiği Hallerde/Sadece Cinsel İlişki Öncesi-On Demand' dapoksetin kullanımı; tedavi kılavuzlarında, hastalığın yegane 'Spesifik' tedavisi olarak kabul edilmektedir. Bunun dışında günlük paroksetin, sertralin, citalopram, fluoksetin ya da klomipramin, sadece cinsel ilişki öncesi klomipramin ile sadece cincel ilişki öncesi topikal anestezik ilaç uygulamaları da kılavuzlarda yer alan tedavi seçenekleridir. Tüm bu tedavi seçeneklerinin yanı sıra psikolojik danışmanlık ve eşler arası ilişkinin ele alındığı tedavi yaklaşımları ile hastalar desteklenebilir.

Edinilmiş PE olduğu düşünülen hastalarda yukarıda sözü edilen tedavilere ek olarak altta yatan etiyolojik faktöre yönelik gerekli tedavi girişimleri de yapılmalıdır.

Tedavi alan hastaların özellikle ilaç kesilmesine bağlı yoksunluk sendromu başta olmak üzere ilaç yan etkileri konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirilmesi ve düzenli olarak takiplerinin yapılması gerekmektedir.

Son yıllarda Fosfodiesteraz Tip-5 (PDE-5) inhibitör tedavisinin tek başına, PE şikayeti olan hastalarda kullanılabileceği; konu ile ilgili tedavi kılavuzlarında yer almaktadır. Bu tarz bir tedavi seçeneği PE ile birlikte eş zamanlı ED hastalığı bulunan olgularda da tercih edilebilmektedir.

Selektif dorsal sinir kesilmesi gibi geçmiş zamanlarda uygulanmış cerrahi tekniklerin, PE tedavisinde yeri bulunmamaktadır. Bu tarz tedaviler kalıcı duysal sinir hasarı ile birlikte PE hastasında ED şikayetinin ortaya çıkmasına neden olabilir (1,7,8).

GEÇ EJAKÜLASYON, ANEJAKÜLASYON VE ANORGAZMİ

Ejakülasyonun santral kontrolünü ya da vaz deferens ve mesane boynu sempatik sinir innervasyonunu, pelvik tabanın efferent sinir kontrolü ya da penisin afferent sinir yapısını bozan; psikojenik nedenler, cerrahi girişim ya da medikal hastalıklar, geç ejakülasyon, anejakülasyon ya da anorgazmiye neden olabilir. Geç ejakülasyon, anejakülasyon ve anorgazmi en az araştırılmış ve az karşılaşılan olgular olmakla birlikte; bu hastalıkların varlığı hasta ve eş yaşam kalitesi üzerinde önemli bozukluklara neden olabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü 2.Seksüel Disfonksiyon Konsültasyon toplantısında üzerinde uzlaşılan tanıma göre; Geç Ejakülasyon: Yeterli cinsel uyarıya rağmen devamlı ya da tekrarlayan tarzda ortaya çıkan ve hastada stres oluşumuna neden olan geç ya da hiç oluşmayan orgazm varlığı olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın tanımı ile ilgili net kriterler bulunmamakla birlikte, normal ejakülasyonun cinsel ilişki başlangıcından ortalama olarak 4-10 dakika sonra gerçekleştiği göz önüne alınarak; ilişki başladıktan sonra 20-25 dakikayı aşan ejakülasyon gerçekleşme sürelerinin, patolojik olarak kabul edilebileceği rapor edilmiştir (1,9,10).

Genel olarak gecikmiş ejakülasyon 'Hayat Boyu' ve ' 'Edinilmiş' olmak üzere iki ana grupta değerlendirilebilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma; tüm hastaların yaklaşık %25'inin 'Hayat Boyu' geri kalanlarının da 'Edinilmiş' tipte geç ejakülasyon sorunu bulunduğunu ortaya koymuştur (11).

Patofizyolojik açıdan ele alındığında konjenital Müllerian ve Wolf kanalı anomalilerinin, ya da Prune Belly sendromu gibi nadir görülen bazı konjenital anomalilerin, geç ejakülasyondan sorumlu olabildiği gösterilmiştir. Hipogonadal ve hipotiroidik erkeklerde de gecikmiş ejakülasyon görülebilmektedir. Travmatik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan geç ejakülasyon olgularında; prostat cerrahisi ve anus imperferatus koreksiyon cerrahisi gibi nedenlere rastlanabilir. Çeşitli pelvik cerrahiler ile bu cerrahiler sonrası uygulanan radyoterapi tedavileri de ejakülasyon gecikmesine neden olabilmektedir. Serotonin Re-uptake inhibitörü (SSRI), antidepresan ve trankilizan grubu ilaçlar da tedaviye bağlı geçikmiş ejakülasyon sebebi olabilir (1).

Multiple skleroz, diyabetik otonomik nöropati ya da spinal kord yaralanmaları da ejakülasyon fonksiyonunu geciktirebilir ya da tamamen ortadan kaldırabilir. Üst motor nöron hasarı olan hastaların yaklaşık %20'sinde, alt motor nöron hastalığı olan hastaların ise tamamına yakınında ejakülasyon fonksiyonu geç oluşmakta ya da hiç oluşamamaktadır. Tüm bunların dışında özellikle aşırı dindar ya da Ortodoks öğretilerin hakim olduğu dini gruplarda da psikojenik kökenli ejakülasyon gecikmesi ya da olmaması sorunuyla sıklıkla karşılaşılmaktadır (12).

Tanı

Gecikmiş/Anejakülasyon şikayetiyle başvuran hastalar ayrıntılı bir medikal/seksüel anamnez ile değerlendirilmeli, ayrıntılı fizik muayeneleri yapılmalı ve kan testosteron ölçümleri yapılmalıdır. Ek ola-

rak, Gecikmiş/Anejakülasyon nedeni olabilecek tüm konjenital/edinsel nedenler araştırılmalıdır (1).

Tedavi

Gecikmiş/anejakülasyon hastalarında tedavi nedene yönelik olarak planlanmalı, hastaların önemli bir bölümünde psikojenik faktörlerin rol oynadığı göz önüne alınarak, bu açıdan gerekli değerlendirme ayrıntılı olarak yapılmalıdır (11). Gerektiğinde medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri hastaya özel bir yaklaşımla uygulanmalıdır. Pelvik ve retroperitoneal bölgelere uygulanan cerrahi ve ek tedavilerin gecikmiş ejakülasyon ya da anejakülasyona neden olabileceği ve sonuç olarak bu hastaların olasılıkla infertilite sorunu olabileceği ayrıntılı olarak hastalara anlatılmalı, gerekiyorsa bu hastalarda ileriye dönük 'Sperm Dondurma' işleminin yapılması planlanmalıdır.

Gecikmiş ya da anejakülasyon olgularında medikal tedavi seçenekleri kanıta dayalı uygulama anlamında yeterli potansiyele henüz sahip değildir. İlaçlar, sadece teorik bazı bilgilerden yola çıkılarak sınırlı etkinlikte kullanılmaktadır. Bu amaçla; imipramin, efedrin, psödoefedrin ve midokrin gibi alfa-1 adrenerjik reseptör agonistleri, siproheptadin gibi antihistaminik ajanlar, amantadin gibi dopaminerjik ilaçlar çeşitli klinik çalışmalarda kullanılmıştır. Ek olarak yohimbin, buprapion, apomorfin, quinelaron ve oksitosin gibi ajanlar da sınırlı sayıda çalışmada, gecikmiş ejakülasyonu tedavi etmek amacıyla kullanılmıştır (13,14).

KAYNAKLAR:

1. McMahon CG, Janini E, Waldinger MD and Rowland D: Standart operating procedures in the disorders of orgasm and ejaculation. J Sex Med 2013; 10: 204-29
2. Waldinger MD: The neurobiological approach to premature ejaculation. J Urol 2002; 168; 2359-67
3. Waldinger MD and Oliver B: Animal models of premature and retarded ejaculation. World J Urol 2005; 23:115-8
4. Serefoglu E, McMahon CG, Waldinger MD 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 fort he definition of premature ejaculation. J Sex Med 2014;11: 1423-41
5. Serefoglu E, Yaman O, Cayan S et al: Prevalence of the complaint of ejaculating prematurely and the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish society of andrology sexual health survey. J Sex Med 2011; 8:540-48
6. Althof SE: Evidence based assessment of rapid ejaculation. Int J Imp Res 1998; 10(2 suppl):S74-6
7. Althof SE: Sex therapy in the age of pharmacotherapy. Annu Rev Sex Res 2006; 17:116-32
8. Waldinger MD: Towards evidence based drug treatment research on premature ejaculation: a critical evaluation of methodology. Int J Imp Res 2003; 15:309-13
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manuel of mental disorders. DSM-IV-TR. 4th edition. Revised, Washington, DC: American Psychiatric association; 2000
10. Patrick DL, Althof SE, Pryor JL et al: Premature ejaculation: an observational study of men and their partners. J Sex Med 2005; 2:358-67
11. Perelman M: Retarded ejaculation. Curr Sex Health Rep 2004; 1:95-101
12. Comarr AE: Sexual function among patients with spinal cord injury. Urol Int 1970;25:134-68
13. McCormick S, Olin J, Brotman AW: Reversal of fluoxetine-induced anorgasmia by cyproheptadine in two patients. J Clin Psychiatry. 1990; 51:383-4
14. Ashton K, Hamer R, Rosen R: Serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction and its treatment: A large-scale retrospective study of 596 psychiatric outpatients. J Sex Marital Ther 1997; 23:165-75

Erektil Disfonksiyon Patofizyolojisi

Murat TOPÇUOĞLU, Murat ÇAKAN

18 Bölüm

Erektil disfonksiyon (ED) patofizyolojisi temel olarak psikojenik, organik ve miks kökenli etkenler başlığı altında incelenebilinir. Bu sınıflamanın yanı sıra, etiyolojik kökene veya nörovasküler mekanizmaya dayalı olan; nörojenik (başlatamama), arteriyel (dolduramama) ve venöz (depolama başarısızlığı) başlıkları altında sınıflandırılabildiği gibi fonksiyonel sınıflamalar da dahil olmak üzere çeşitli sınıflamalar vardır (1). Bu bölümde, ED patofizyolojisi; psikojenik, vaskülojenik, nörojenik ve endokrinolojik gibi nedenlere göre gruplandırılarak incelendi. Son olarak ilaçlar, iyatrojenik nedenler ve özel durumlar ile ilişkisi değerlendirildi (Tablo 1).

Tablo 1. Erektil disfonksiyonun patofizyolojik sınıflandırılması

Psikojenik
Vaskülojenik
Arteriyojenik
Venöjenik (Kavernozal)
Psikojenik
Nörojenik
Periferik
Spinal
Merkezi sinir sistemi
Hormonal
İyatrojenik
Cerrahi girişimler
Travma
İlaçlar ve madde kullanımına bağlı
Özel durumlar
Primer ED
Kronik Böbrek Yetmezliği
Peyronie Hastalığı
COVİD-19

I. PSİKOJENİK ED

ED'li erkeklerin %90'ının patofizyolojisinde psikojenik nedenlerin olduğunu kabul eden genel düşünce, bu hastaların çoğunun miks**t** bir patolojiye sahip olduğunun ortaya konması ile değişikliğe uğramıştır. ED'nin psikojenik nedenlerini**;** hazırlayıcı, hızlandırıcı ve devam ettirici nedenler olarak 3 grupta inceleyebiliriz (2). Hazırlayacı nedenler arasında yetersiz cinsel bilgi, travmatik cinsel deneyimler, baskıcı aile ortamı ve bozulmuş aile ilişkileri sayılabilir. Hız-

landırıcı nedenler arasında psikofizyolojik mekanizmalar, aldatma, yaşlanma, stres arttırıcı yaşamsal olaylar ve partnerdeki performans kayıpları yer alır. Devam ettirici nedenler arasında ise özellikle sertleşme problemi başladıktan sonra ortaya çıkan performans anksiyetesi, ilişki fobisi, arzu kaybı, depresyon ve kişilik bozuklukları bulunur. Cinsel davranış ve penil ereksiyon hipotalamus, limbik sistem ve serebral korteks tarafından kontrol edilir. Psikojenik nedenli ED'yi moleküler temelde açıklamak için 2 olası mekanizma mevcuttur:

1. Suprasakral inhibisyon veya aşırı sempatik çıkışa yanıt olarak olarak spinal ereksiyon merkezinin inhibisyonu
2. Artmış periferik katekolamin seviyelerinin kavernosal düz kas (KDK) tonusunu arttırması **olarak sayılabilir** (3).

Hayvan çalışmalarında sempatik sinirlerin uyarılmasının veya epinefrinin sistemik infüzyonunun**,** erekte penisin detümesansına neden olduğu gösterilmiştir (4).

II. VASKÜLOJENİK ED

A) Arteriyojenik ED: ED ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) arasında yakın bir ilişki mevcuttur. Arteriyojenik ED'si olan hastaların çoğunda bozulmuş penil perfüzyon**,** genel aterosklerotik sürecin bir parçasıdır**.** Her iki patolojide**;** hiperlipidemi, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve sigara gibi ortak risk faktörlerine sahiptirler (5). Diğer risk faktörleri ise künt perineal/pelvik travma ve pelvik radyasyondur. Hipogastrik-kavernöz arter yatağının aterosklerotik veya travmatik tıkayıcı hastalığı, perfüzyon basıncını ve laküner boşluklara kan akışını azaltarak ereksiyonu bozar. Sonuç olarak, hipoksiye bağlı bozulmuş vasküler endotelyal fonksiyon ve azalmış nitrik oksit (NO) biyoyararlanımı mevcuttur (6). Bu hastalarda korpus kavernozum (KK) oksijen basıncı, psikojenik ED olan hastalara göre belirgin olarak daha azdır.

Arteriyojenik ED gelişiminin önemli mekanizmalarından biri de KDK kasılmasının şiddetlenmesi ve vazokonstriksiyondur. Hayvan modellerinde, KDK'ın artan kontraktilitesine yol açan RhoA/Rho-kinaz aktivitesinin DM, hiperkolesterolemi, HT ve yaşlanma gibi arteriyojenik ED gelişimi için risk faktörü olan durumlarda arttığı gösterilmiştir (7). Arteriyojenik ED'li erkeklerde maxi-K^+ kanal defektleri KDK'da hiperpolarizasyonu ve kalsiyum homeostazını etkilemektedir (8). Bu hastalarda, KDK hücreleri arası iletişim kanallarında bozulmalar meydana gelir. Arteriyel hasara bağlı olarak gelişen kronik hipoksi sonucunda KDK içeriği azalırken TGF-β1 miktarının artması sonucu tip I ve tip III kollajen üretimi artar (9). Bu etkilerin bir kısmı hipoksi ile indüklenebilir faktör-1α'nın (HIF-1α) ekspresyonu aracılığıyladır. Hayvan modellerinde endotel bağımlı gevşemenin bozulduğu ve bundan anjiyotensin II, tromboksan, süperoksit molekülleri ve artan vasküler basıncın direkt etkisinin sorumlu olduğu gösterilmiştir (10). Yapılan bir klinik çalışmada brakiyal arterin endotel bağımlı dilatasyonundaki bozulmanın derecesi ile ED şiddeti arasında bir paralellik olduğu bildirilmiştir (11). Mevcut bulgular

ve koroner hastalık ile ED'nin başlama yaşı ve insidansının benzerliği ED'nin vasküler hastalığın bir belirtisi olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim, Montorsi ve ark. ED şiddetinin, koroner arter tıkayıcı hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir (12). Bu nedenle ED sistemik endotelyal disfonksiyonun erken bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Deneysel hayvan modellerinde azalmış arteriyel akıma, KDK'ların gevşeme özelliğinin azalması sonucu gelişen veno-oklusiv disfonskiyonun (VOD) da eşlik ettiği gösterilmiştir (13).

Hiperlipidemide KK sinüzoidlerinde erken başlayan bir aterosklerotik süreç vardır. Yüksek seviyelerde oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteinler, endotel bağımlı NO aracılıklı gevşemeyi inhibe ederler (14). Hiperlipidemide NO/cGMP yolağındaki bozulma; oksidatif stres, NG-monometil-L-arginin monoasetat ve asimetrik dimetilarginin gibi endojen NOS inhibitörlerin etkisi, artan arijnaz aktivitesi ile NO üretimi için gerekli argininin tükenmesi ve tromboksan gibi prokontraktil faktörlerin üretimi ile ilişkilendirilmiştir (15). Hayvan deneylerinde VEGF'in downregülasyonu da endotel bağımlı gevşemenin bozulma mekanizmasında bir etken olduğu rapor edilmiştir (16).

DM hastalarında ED prevalansı 3 kat fazladır (17). DM; merkezi sinir sistemi işleyişi, androjen salgısı, periferik sinir aktivitesi, endotel hücre işlevini ve düz kas kasılmasını etkileyen bir dizi patofizyolojik değişiklik yoluyla ED gelişmesine neden olabilir. İnsülinin ve L-argininin hücre içine taşınmasını artırarak, daha büyük miktarlarda NADPH sağlayarak NOS aktivitesini arttırdığı düşünülmektedir (18). Bu etkiler, DM'de izlenen insülin eksikliği veya insülin direncine bağlı olarak tersine döner. Arjinaz enziminin indüklenebilir formu olan arjinaz II, diyabetik hastaların KK'de fazla miktarda eksprese edilir ve NOS aktivitesini inhibe ederek ED gelişmesine neden olur (19). Diyabette redüktaz kofaktörleri olan NADH/NAD+ oranı artar (20). Bu NOS için temel bir kofaktör olan NADPH seviyelerini azaltır ve diaçilgliserol ile protein kinaz C gibi kalsiyumu yükselten ikinci habercilerin seviyelerini arttırarak KDK kontraktilitesini arttırır. İnsan penil arterlerinde endotelden üretilen hiperpolarize edici faktör (EDHF) endotel bağımlı gevşemede önemli bir rol oynar. DM'li hastalarda EDHF'ye bağlı yanıtların bozulmuş olduğu ve penil arterlerde EDHF aracılı endotel bağımlı gevşemenin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (21). DM'de çeşitli mekanizmalara bağlı olarak yükselen serbest oksijen radikalleri (SOR), NO salınım mekanizmasına etki ile vazodilatatör yanıtı bozmaktadır. Bu noktada SOR için en önemli kaynak glikozun ve proteinlerin amino gruplarıyla (lizin, arginin veya N-terminali) enzimatik olmayan reaksiyona girerek glikozilasyon yoluyla ürettiği son ürünlerdir (22). DM'li erkeklerin penis dokusunda, artan glikozilasyon ürünlerinin varlığı gösterilmiştir (23).

Hipertansiyona bağlı olarak arterlerde artan duvar/lümen oranı periferik vasküler direnci arttırır. Aynı etki penil vasküler yapılarda da izlenir. Hayvan HT modellerinde KDK ve endotel hücrelerindeki; mitokondriyal hasara, sinir dejenerasyonuna, oksidatif strese ve adrenerjik stimülasyona yanıt ola-

rak artan kontraktilitede ve NOS ekspresyonunda azalma rapor edilmiştir (24). Bu yapısal değişikliklere kısmen RAS yolu aracılık eder. Aktive olan RAS yolu, NAD fosfat oksidazın azalmasına ve oksidatif stres artışına katkıda bulunabilir. Rho-kinaz inhibisyonu sonucunda HT'nin penis hemodinamisi üzerindeki etkilerinin iyileşmesi, HT ile ilişkili ED'nin patogenezinde Rho-kinaz yolağının etkisini açıkca göstermektedir (25).

Sigara kullanımı vazokonstriksiyona, endotel hasarına ve penil kan akımının azalmasına neden olur. Sigara venöz oklüzyon mekanizmasını bozar; nöronal NOS aktivitesini ve KK'de serbest NO düzeyini azaltır (26). Ayrıca elastik liflerin kalsifikasyonunu indükleyerek damarlara zarar verir ve böylece vazodilatasyonu engeller.

B) Venojenik (Kavernosal) ED: Vasküljenik ED'nin en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir.

Bu patolojinin nedenleri:

1. Kavernozal cismi drene eden büyük venöz kanalların varlığı veya gelişimi.
2. Dejeneratif değişiklikler (Peyronie hastalığı, yaşlılık ve DM) veya tunika albugineada travmatik yaralanma (penil fraktür) sonucu subtunikal ve emisser venlerin yetersiz kompresyonu.
3. Trabekül, KDK ve endotelin fibroelastik bileşenlerindeki yapısal değişiklikler sonucu KDK'nin iyi gevşememesi (KDK ereksiyona yol açan hemodinamik süreçleri kontrol etmede anahtar faktör olduğundan, hasarı kavernozal ED'ye yol açar. Bu durum kollajen birikimi ve elastik liflerin azalması ile ilişkili penil sinüzoidlerin fonksiyon kaybında DM'de, hiperkolesterolemide, vasküler hastalıklarda, penis yaralanmasında veya yaşlılıkta görülebilir).
4. Kazanılmış venöz şantlar: Priapizmin ameliyatla düzeltilmesinin sonucu, kalıcı olarak glans-kavernozum veya kavernozum-spongiozum şantları gelişebilir (27).

III. NÖROJENİK ED

ED vakalarının %10-19'u nörojenik kökenlidir (28). Santral veya periferik sinirlerde meydana gelen herhangi bir yaralanma ED'ye sebep olabilir.

A) Periferik ED: Refleks ereksiyonun afferent koluna katkıda bulunan duysal sinirlerin veya KDK'lerin gevşemesini veya vazodilatasyonu sağlayan otonom sinirlerin zarar görmesi sonucu gelişebilir (29). Özellikle yaşlı popülasyonda, sık olarak bozulmuş duysal sinir iletimi ve penil dokunma hissi hassasiyetinde azalma görülür. Bu tip ED'de dorsal sinir uyarım bozukluğuna bağlı refleksojenik ereksiyon kaybı da mevcuttur (29). Psikojenik ereksiyon yaşla birlikte azalma eğiliminde olduğundan refleksojenik ereksiyon daha fazla önem kazanır. Belirgin nörolojik bozukluğu olmasa da yaşlı ED hastalarının değerlendirilmesinde duysal sinir kontrol çalışmaları önemlidir. Posterior üretral bütünlüğün bozulduğu pelvik kemik kırıklarında üretra komşuluğunda saat 3 ile 9 pozisyonu boyunca seyreden kavernöz

sinirlerde hasar oluşur ise nörojenik ED görülebilir.

B) Spinal Kord Yaralanmasında ED: Travma ED'ye yol açan omurilik hastalığının en yaygın nedenidir. Bununla beraber; spina bifida, siringomyeli, tümör, disk hernisi, transvers miyelit ve multipl skleroz gibi durumlarda nörojenik ED gelişebilir. Omurilik yaralanması olan erkeklerdeki erektil fonksiyon omurilik lezyonunun şiddetine, konumuna ve boyutuna bağlıdır. Bu lezyonlarda ED'ye ek olarak, boşalma ve orgazm bozukluğu da gelişebilir. Tam üst kord lezyonları olan erkeklerin %95'inde refleksojenik ereksiyon korunur iken, tam alt kord lezyonu olanlarda bu oran sadece %25'tir (30). Suprasakral omurilik yaralanmasında ereksiyonlar kısmen korunmakla birlikte genellikle kısa ömürlüdür. Bu ereksiyonlarda supraspinal ereksiyon merkezlerinin kontrol eksikliğinden dolayı rijidite olmaz. Minimal taktil uyarılar ereksiyonu başlatabilmekle beraber, ereksiyonun sağlanması için devamlı uyarım gerekir.

C) Merkezi sinir sistemi kökenli ED: MPOA, paraventriküler çekirdek, hipokampus cinsel dürtü ve ereksiyon için önemli merkezlerdir. Motor parasempatik sakral sinirleri veya penise giden periferik efferent otonom lifleri etkileyen; tümör, demans, Alzheimer hastalığı, Shy-Drager sendromu, travma, parkinsonizm, inme, ensefalit ve temporal lob epilepsisi gibi lezyonlar kısmi veya tam ED gelişmesine neden olur (31).

IV- Hormonlar ED: ED ile ilişkili temel endokrinolojik bozukluklar; hipogonadotropik hipogonadizm, hipergonadotropik hipogonadizm ve hiperprolaktinemidir. Androjenlerin libido artışı ve cinsel davranış üzerine olan etkileri bilinmektedir. Testosteron gece ereksiyonlarının sıklığını arttırmakla beraber fantezi kaynaklı veya görsel olarak tetiklenen ereksiyonlar üzerine etkisi çok azdır ya da hiç yoktur. Granata ve ark. normal gece ereksiyonları için eşik testosteron seviyesinin yaklaşık 200 ng/ml olduğunu bildirmişlerdir (32). Ancak testosteron düzeyleri alt sınırda olan ED'li erkeklerde ekzojen testosteron tedavisinin potens üzerine etkisi azdır (33). Testosteron yetmezliği nadiren tek başına ED sebebi olsa da hayvan deneylerinde kastrasyon sonucunda KK'de apopitoz, KDK'de α-adrenerjik yanıt artışı, KDK içeriğinde azalma ve subtunikal yağ dokusu birikimi olduğu; arteriyel kan akımının azaldığı, venöz kaçağın indüklendiği ve kavernöz sinirin uyarılmasına verilen erektil yanıtın azaldığı bildirilmiştir (34,35). Klinik olarak uzun süreli androjen ablasyon tedavisi gören birçok hastada libidonun azaldığı ve ED geliştiği rapor edilmiştir (36). Testosteron serum değerleri; hiperprolaktinemi, hipertiroidi ve hipotiroidi gibi durumlara ikincil olarak etkilenerek de ED gelişmesine katkıda bulunabilmektedir.

V- İYATROJENİK ED

Penisin nörovasküler beslenmesini etkileyen herhangi bir travma veya cerrahi işlem ED ile sonuçlanabilir. ED'nin en sık iyatrojenik nedeni radikal pelvik cerrahilerdir. Bu cerrahiler sırasında meydana gelen hasar genellikle kavernöz sinir yaralanmasına

bağlıdır. Ancak bazı hastalarda aksesuar pudendal arter yaralanması da görülebilir. Pelvik ve kavernöz sinirlerin nöroanatomisinin daha iyi anlaşılması; rektum, mesane ve prostat kanseri için modifiye sinir koruyucu cerrahilerin geliştirilmesi ile ED insidansı % 90-100'den %30-50'ye inmiştir (37).

Radikal prostatektomi (RP) sırasında kavernöz sinirlerin, prostat kapsülü ve lateral pelvik fasya arasında dikkatli bir diseksiyon ile korunması mümkündür. Üretra duvarı boyunca saat 3 ve 9 konumlarında ilerleyen bu sinirlerin özenli diseksiyonu ve dorsal venöz kompleksin dikkatli hemostazı önemlidir. Seminal veziküllerin izolasyonu ve prostatın lateral pediküllerinin titiz bir şekilde bağlanması da erektil fonksiyon kaybını en aza indirecektir. Ancak bu işlemler her zaman tek başına yeterli olmayabilir. Zira RP sonrası gelişen ED'de vaskülojenik faktörler de önemlidir (38). Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu veya aorto-iliyak rekonstrüksiyon gibi omuriliğe yakın cerrahi prosedürler sonrasında da ED gelişebilir. Transüretral cerrahi sırasında kapsül perforasyonu veya yoğun koterizasyona bağlı olarak kavernozal sinirler hasara uğrayabilmektedir. ED'nin bir diğer iyatrojenik nedeni de radyoterapidir.

VI- İLAÇLARA VE MADDE KULLANIMINA BAĞLI ED

İlaçlara bağlı olarak gelişen seksüel disfonksiyon genellikle ED'nin yanı sıra; arzu, uyarılma ve orgazmda bozulmaları da içerir.

Antipsikotikler, antidepresanlar: Depresyon tedavisinde en yaygın ilaç olarak kullanılan seçici serotonin geri alım inhibitörleri hastaların %50'sinde ED yapmaktadır (39). Temel mekanizma seksüel inhibisyon etkisi olan 5-HT2 ve 5-HT3 reseptörlerinin stimülasyonudur. Antipsikotikler ise hipofiz ve hipotalamusta dopamin reseptör antagonizmi ile hiperprolaktinemiye sekonder olarak libidoyu azaltır (40). Ayrıca kuvvetli antikolinerjik ve α-adrenerjik aktivite göstermesi nedeniyle ED ile birlikte ejekülasyon bozukluğuna da sebep olabilirler.

Antihipertansifler: Hemen hemen tüm antihipertansif ilaçlar, potansiyel yan etki olarak ED'ye neden olabilmektedir. Bazı antihipertansif ilaçlar diğerlerinden daha fazla ED riski taşır iken, bazılarının ereksiyon için faydalı olabileceğine dair kanıtlar vardır. Penis dokusundaki adrenoseptörlerin sadece %10'unun β tipinde olduğunu ve bunların uyarılmasının düz kas gevşemesine aracılık ettiği gösterilmiştir (41). Propranolol gibi non-selektif β-blokerler peniste α1-adrenerjik aktiviteyi güçlendirerek ED'ye neden olabilmektedir (42). Asebutolol gibi yüksek selektif β1-bloker ile bildirilen ED oranı ise plasebo gruplarına benzerdir. Bununla birlikte, kavernozal yapıya doğrudan propranolol enjeksiyonun erektil fonksiyona herhangi bir etkisi izlenmemiştir (43). Bu nedenle β-antagonistlerin aynı zamanda merkezi sinir sisteminde seks hormonu seviyelerinde azalmaya yol açan inhibitör bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Tiyazid grubu diüretikler ED insidansını 2 kat arttırmaktadır (44). Bir aldosteron antagonisti olan spironolakton ise ED'ye

ilaveten libido azalması, jinekomasti ve mastodiniye de neden olabilmektedir (45).

Diğer yandan, α1-antagonistlerinin direkt kavernozal enjeksiyonu sonucunda hem deney hayvanlarında hem de insanlarda ereksiyona katkıda bulundukları gösterilmiştir (41). Alt üriner sistem semptomlarını tedavi etmek için kullanılan ve aynı zamanda bir antihipertansif olan doksazosin kullanımında plasebo grubundan daha düşük oranlarda ED izlenmiştir (46). Yine anjiotensin-1 reseptör antagonistlerinin intraserebroventriküler uygulaması, sodyum nitroprussid ile indüklenen ereksiyonların artmasına ve NMDA reseptörünün uyarılmasına sebep olmuştur (47). Kalsiyum kanal antagonistleri ve ACE inhibitörlerinin de uzun süreli kullanımda ereksiyona olumsuz bir etkisi bulunmamıştır.

***Antiandrojenler*:** Esas olarak merkezi sinir sisteminde bulunan androjen reseptörleri yoluyla androjen sentezini bloke ederler. Bir 5-α-redüktaz inhibitörü olan ve BPH tedavisinde kullanılan finasterid ile %5 oranında ED geliştiği rapor edilmiştir (48). Bunların dışında östrojen, digoksin, ketokonazol, LHRH agonistleri, non-steroidal (bikalutamid) ve steroidal (siproteron asetat) antiandrojenler de libido kaybı ve ED'ye sebep olabilmektedir.

H_2 reseptör blokerleri: H2 reseptor stimülasyonu, endotelyal NO salınımı üzerinden kavernozal relaksasyona sebep olur. H2 reseptor blokörleri libidoyu azaltırlar ve hiperprolaktinemi nedeniyle ED gelişmesine neden olabilirler.

Ed ile İlişkili Özel Durumlar:

Primer erektil disfonksiyon: Primer ED'nin sebebi psikolojik kökenli olabilirken, fiziksel nedenleri; kavernozal doku yokluğu, fibröz dokunun kavernöz yapı ile yer değiştirmesi, korpusun kötü gelişimi ve fetal/çocukluk döneminde gelişen vasküler veya nörolojik hasar olabilir.

***Kronik böbrek yetmezliği*:** Renal transplantasyon gerektiren kronik böbrek yetmezliği olan erkeklerde ED prevalansı yüksektir (%20-50). ED'den sorumlu mekanizmalar arasında vasküler (ateroskleroz ve VOD), nörolojik (periferik nöropati), hormonal, psikolojik (stres ve depresyon) etkenler ve kullanılan ilaçlar (antihipertansifler gibi) sayılabilir. Hastaların %80'inde arteriyel yetmezliğe VOD eşlik eder (49).

Peyronie hastalığı: Peyronie hastalığı olan erkeklerde görülen ED'nin en sık etiyolojik nedeni, genel popülasyona benzer şekilde vasküler yetmezliktir. Bunun nedenleri arasında peniste elastin kaybı ve artan kollajen oluşumuna bağlı olarak gelişen VOD, penil ağrı, anormal penis şeklinin penetrasyona engel olması ve peyronie cerrahisi sırasında meydana gelen hasar yer almaktadır (50).

***COVID-19*:** Coronavirus hastalığı (COVID-19) ilk olarak Aralık 2019'da Çin'de gözlemlenen ve tüm dünya ülkelerini etkileyen küresel bir salgındır. Çalışmalar COVID-19'un hücrelere girme yeteneğinin büyük ölçüde anjiyotensin-2 dönüştürücü enzimin (ACE-2) varlığına bağlı olduğunu göstermiştir (51). Virüs proteinleri ACE-2 reseptörlerine bağlanabilmek için hüc-

resel proteazlar, özellikle transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS-2) tarafından işleme tabi tutulmalıdır (51). Bu nedenle, COVID-19'un ACE-2 ve TMPRSS-2'yi birlikte eksprese eden hücreleri etkilediği görülmektedir. Bunlardan biri de endotelyal hücrelerdir ve bu durum COVID-19 enfeksiyonunun neden yaygın endotel hasarı yaptığını göstermektedir. Zengin endotelyal dokuya sahip penis, COVID-19 enfeksiyonunun potansiyel olarak hedefi bir organdır. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda COVID-19 (+) erkeklerin KK'lerinde eNOS ekspresyonunun, COVID-19 (-) erkeklere göre azaldığı gösterilmiştir (52). Başka bir çalışmada, endotelyal inflamasyonla birlikte venöz ve arteriyel tromboembolik komplikasyonlar görüldüğü bildirilmiştir (53). Erişkin Leydig hücreleri ACE-2 enzimini eksprese eder (54). Bu durum COVID-19 enfeksiyonunu takiben testis hasarının meydana gelebileceğini düşündürmektedir. COVID-19'lu hastalarda kanıtlanmış olan azalmış testosteron/LH oranı testis hasarını gösterir. Testosteron, endotel fonksiyonu için bir modülatör görevi görür ve IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinlerin düzeylerini artırır iken, TNF-α gibi pro-inflamatuar sitokinlerin düzeylerini azaltarak inflamasyonu baskılar (55). Androjenler, TMPRSS2 geninin transkripsiyonunu teşvik ederek COVID-19'da çok önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir (52). Bu nedenle erkekler ve kadınlar arasındaki mortalite ve hastaneye yatış oranı açısından büyük farkın ve yaşlı erkeklerde enfeksiyonun daha şiddetli seyretmesinin, testosteron düzeylerinin baskılanması ile ilgili olabileceği varsayılabilir. Hastalanma kaygısı, izolasyon, sosyal mesafe, sosyal ortamların kaybı, ilaç yan etkileri ve karantinanın ekonomik sonuçları gibi psikolojik faktörlerin de seksüel disfonksiyona katkıda bulunacağı açıktır.

KAYNAKLAR

1. Lizza EF, Rosen RC. Definition and classification of erectile dysfunction: Report of the Nomenclature Committee of the International Society of Impotence Research. Int J Impot Res. 1999;11:141.
2. Melnik T, Abdo CG. Psychogenic erectile dysfunction. Comparative study of three therapeutic approaches. J Sex Marital Ther. 2005; 31:243–255.
3. Steers WD: Neural pathways and central sites involved in penile erection: neuroanatomy and clinical implications, Neurosci Biobehav Rev. 2000; 24 (5): 507– 516.
4. Diederichs W, Stief CG, Lue TF, et al. Sympathetic inhibition of papaverine induced erection. J Urol. 1991;146:195.
5. Kupelian V, Araujo AB, Chiu GR, Rosen RC, McKinlay JB. Relative contributions of modifiable risk factors to erectile dysfunction: Results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. Prev Med. 2010; 50 (1-2):19-25.
6. C. Gratzke, J. Angulo, K. Chitaley et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. Journal of Sexual Medicine. 2010; 7 (1/2):445–475.
7. Fibbi B, Morelli A, Marini M, et al. Atorvastatin but not elocalcitol increases sildenafil responsiveness in spontaneously hypertensive rats by regulating the RhoA/ROCK pathway, J Androl. 2008; 29 (1):70–84.
8. Fan SF, Brink PR, Melman A, et al: An analysis of the Maxi-K+ (KCa) channel in cultured human corporal smooth muscle cells. J Urol. 1995; 153 (3 Pt 1): 818–825.
9. Nehra A, Gettman MT, Nugent M, et al: Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) is sufficient to induce fibrosis of rabbit corpus cavernosum in vivo. J Urol. 1999; 162(3 Pt 1):910–915.
10. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, et al: Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/ NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. J Clin Invest. 1996; 97(8):1916–1923.
11. Kovacs I, Csaszar A, Toth J, et al.Correlation between flow mediated dilation and erectile dysfunction, J Cardiovasc Pharmacol. 2008; 51(2):148–153.

12. Montorsi F, Salonia A, Montorsi P et al. May erectile dysfunction predict ischemic heart disease? J Urol. 2002; (4): 107: 591a,
13. Nehra A, Azadzoi KM, Moreland RB, et al. Cavernosal expandability is an erectile tissue mechanical property which predicts trabecular histology in an animal model of vasculogenic erectile dysfunction. J Urol. 1998; 159 (6):2229– 2236.
14. Fraga-Silva RA, Costa-Fraga FP, Faye Y, et al: An increased arginase activity is associated with corpus cavernosum impairment induced by hypercholesterolemia. J Sex Med. 2014; 11 (5):1173–1181.
15. Maas R, Wenske S, Zabel M, et al: Elevation of asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary artery disease in men with erectile dysfunction. Eur Urol. 2005; 48(6):1004–1011, discussion 1011–1012.
16. Ryu JK, Shin HY, Song SU, et al: Downregulation of angiogenic factors and their downstream target molecules affects the deterioration of erectile function in a rat model of hypercholesterolemia.Urology. 2006; 67(6):1329–1334.
17. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates. Results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol. 1994; 151: 54– 61
18. Pieper GM, Dondlinger LA. Plasma and vascular tissue arginine are decreased in diabetes: Acute arginine supplementation restores endothelium- dependent relaxation by augmenting cGMP production. J Pharmacol Exp Ther. 1997 ; 283: 684–91.
19. Bivalacqua TJ, Hellstrom WJG, Kadowitz PJ, Champion HC. Increased expression of arginase II in human diabetic corpus cavernosum: In diabetic- associated erectile dysfunction. Biochem Biophys Res Commun. 2001; 283: 923–927.
20. Ganz MB, Seftel A. Glucose-induced changes in protein kinase C and nitric oxide are prevented by vitamin E. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000; 278: 146–52.
21. Angulo J, Cuevas P, Fernandez A, et al. Diabetes impairs endothelium dependent relaxation of human penile vascular tissues mediated by NO and EDHF. Biochem Biophys Res Commun. 2003; 312: 1202–1208.
22. Mullarkey CJ, Edelstein D, Brownlee M. Free radical generation by early glycation products: A mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes. Biochem Biophys Res Commun. 1990;173: 932–939.
23. Seftel AD, Vazin ND, Ni Z, et al. Advanced glycation end products in human penis: Elevation in diabetic tissue, site of deposition and possible effect through iNOS or eNOS. Urology. 1997; 50 :1016–1026.
24. Mazza ON, Angerosa M, Becher E, et al. Differences between Candesartan and Hydralazine in the protection of penile structures in spontaneously hypertensive rats. J Sex Med. 2006; 3 (4):604–611.
25. Zhu X, Lin H, Jiang R, et al: Improving erectile function of spontaneously hypertensive rats by silencing ROCK2. Urology. 2014;84 (4): 11-8
26. Orosz Z, Csiszar A, Labinskyy N, et al. Cigarette smoke-induced proinflammatory alterations in the endothelial phenotype: role of NADPH oxidase activation. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007; 292 (1): 130–139.
27. Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am. 2005; 32(4): 379-395.
28. Abicht JH. In: Jonas U, Thon WF, Stief CG, editors. Testing the autonomic system. Erectile dysfunction. 1991: p187– 194.
29. Bemelmans BL, Meuleman EJ, Anten BW et al. Penile sensory disorders in ED: Results of comprehensive neurourophysiological diagnostic evaluation in 123 patients. J Urol. 1991; 146: 777–782.
30. Comarr AE. Sexual function among patients with spinal cord injury. Urol Int. 1970;(25) :134-168.
31. Campbell Walsh Wein Urology. 12th Edition. 3-Volume Set. Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction: p.1500-1512.
32. Granata AR, Rochira V, Lerchl A, et al. Relationship between sleep related erections and testosterone levels in men. J Androl. 1997;18: 522.
33. Graham C, Regan J. Blinded clinical trial of testosterone enanthate in impotent men with low or low- normal serum testosterone levels. Int J Impot Res.1992; P144
34. Penson DF, Ng C, Cai L, et al. Androgen and pituitary control of penile nitric oxide synthase and erectile function in the rat. Biol Reprod. 1996 ;55: 567.
35. Reilly CM, Lewis RW, Stopper VS, et al. Androgenic maintenance of the rat erectile response via a non-nitric-oxide-dependent pathway. J Androl. 1997;18: 588.
36. Benedict C, Traeger L, Dahn JR, et al: Sexual bother in men with advanced prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. J Sex Med. 2014; 11(10):2571–2580.
37. Catalona WJ, Bigg SW. Nerve sparing radical prostatectomy: Evaluation of results after 250 patients. J Urol. 1990; 143:538–543.
38. Martin JH, Carbone DJ, Hall C. Potency following nerve- sparing radical prostatectomy. More than nerve preservation. J Urol. 2002; 167: 588a.
39. Keltner NL, McAfee KM, Taylor CL. Mechanisms and treatments of SSRI-induced sexual dysfunction, Perspect Psychiatr Care. 2002; 38 (3):111–116.
40. Zarrindast MR, Farahvash H: Effects of GABA-ergic drugs on penile erection induced by apomorphine in rats. Psychopharmacology. 1994; 115(1–2): 249–253.
41. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. Physiol Rev. 1995; 75(1):191–236.

42. Croog SH, Levine S, Testa MA, et al. The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. N Engl J Med. 1986; 314 (26):1657–1664.
43. Suzuki H, Tominaga T, Kumagai H, Saruta T. Effects of first line antihypertensive agents on sexual function and sex hormones. J Hypertens Suppl. 1988 ;(6): 649–651.
44. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, et al. Long term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Hypertension. 1997; 29: 8–14.
45. Muguruma H, Kawanishi Y, Sugiyama H, et al. Effect of aldosterone on isolated human penile corpus cavernosum tissue. BJU Int. 2008; 102(4): 500–503.
46. Flack JM. The effect of doxazosin on sexual function in patients with benign prostatic hyperplasia, hypertension, or both. Int J Clin Pract. 2002; 56: 527–30.
47. Zheng H, Liu X, Patel KP: Centrally mediated erectile dysfunction in rats with type 1 diabetes: role of angiotensin II and superoxide. J Sex Med. 2013; 10 (9):2165–2176.
48. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. N Engl J Med. 1992; 327 (17):1185–1191.
49. Kaufman JM, Hatzichristou DG, Mulhall JP, Fitch WP, Goldstein I. Impotence and chronic renal failure: A study of the hemodynamic pathophysiology. J Urol. 1994; 151: 612–618.
50. Dalkin BL, Carter MF. Venogenic impotence following dermal graft repair for Peyronie's disease. J Urol. 1991; 146: 849–851.
51. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020;181: 271–280.
52. E Kresch, J Achua, R Saltzman, et. al. COVID-19 Endothelial Dysfunction Can Cause Erectile Dysfunction: Histopathological, Immunohistochemical, and Ultrastructural Study of the Human Penis. World J Mens Health. 2021; 39 (3): 466-469.
53. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thromb Res. 2020; 191:9–14.
54. Douglas GC, O'Bryan MK, Hedger MP, et al. The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. Endocrinology. 2004; 145(10): 4703–4711.
55. Mohamad NV, Wong SK, Wan Hasan WN, et al. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. Aging Male. 2019; 22 (2):129–140.

Erektil Disfonksiyon Tanı ve Değerlendirmesi

Emre TOKUÇ, Metin ÖZTÜRK

19 Bölüm

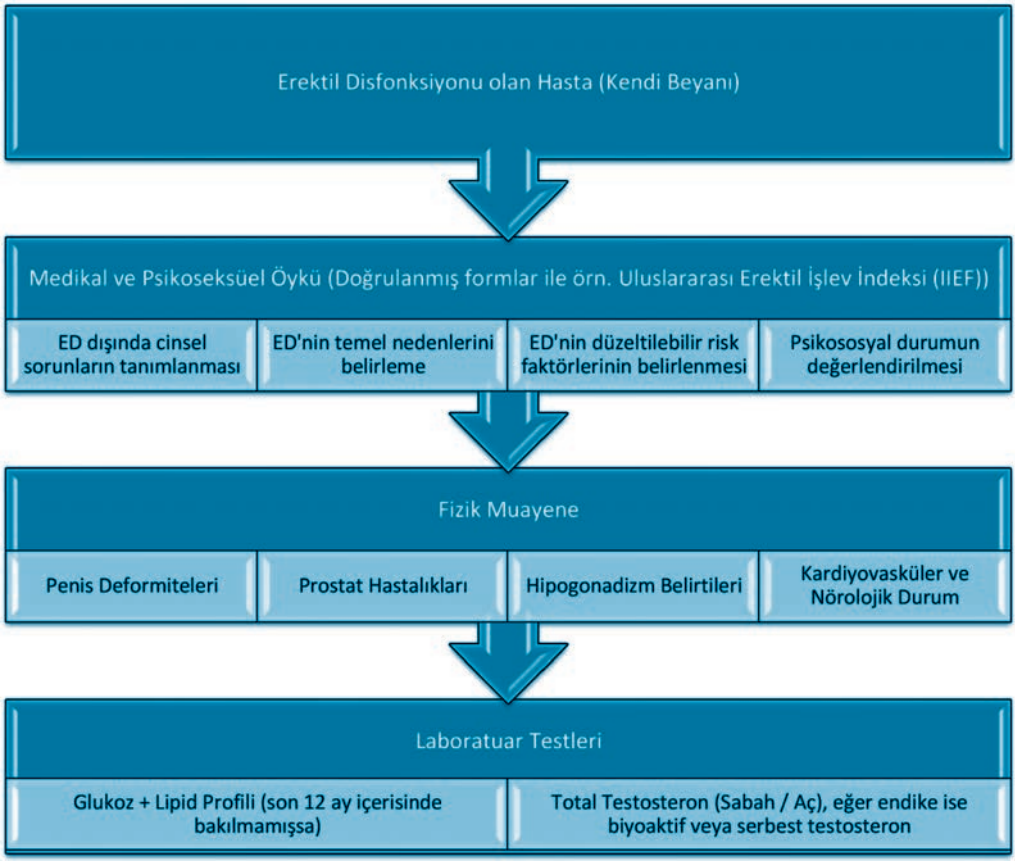
Erektil disfonksiyon (ED), erkeklerde psikolojik ve sosyal hayatı etkileyerek erkeğin ve partnerinin yaşam kalitesini ciddi biçimde bozabilen bir patolojidir. İnsidansı ve prevalansı yaşla birlikte artmaktadır ve literatürde toplumlara göre değişken oranlarda görülmektedir. 2017 yılında Çayan ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı çalışmada Türkiye'de 40 yaş üzerindeki ED prevalansı %33 olarak bulunmuştur. Ayrıca literatürdeki mevcut kanıt düzeyi ile, ED varlığının kardiyovasküler olaylar ile (miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay gibi) ölüm riskinde artışa doğru bir eğilim yarattığı söylenebilir. Bu nedenle ED, sadece bir yaşam kalitesi problemi olarak değil, potansiyel bir kardiyovasküler hastalığın öncülü olarak bir "dikkat işareti" olarak nitelendirilmelidir.

ED, teorik olarak etyolojiye göre organik, psikojenik ve karışık olmak üzere 3 grupta sınıflandırılabilir. Çoğu hasta karışık grupta olduğundan, diğerleri için primer organik ve primer psikojenik terimleri kullanılması önerilmektedir.

ED, yaş, diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon, kardiovasküler hastalıklar, vücut-kitle indeksi/obezite/bel çevresi, metabolik sendrom, hiperhomosisteinemi, egzersiz yokluğu ve sigara gibi değiştirilebilir veya değiştirilemez risk faktörleriyle ilişkilidir. Ayrıca tiyazid diüretikleri ve çoğu beta-bloker ilaç, D vitamini eksikliği, hipertiroidi, hiperürisemi, depresyon, kronik böbrek yetersizliği, romatolojik hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, uyku bozuklukları, sedef hastalığı, gut artriti, kronik karaciğer patolojileri, inflamatuar bağırsak hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur. Günümüzde, COVID-19 enfeksiyonunun ED'nin etyolojik tipleriyle bağlantısı hakkındaki kanıtlar yetersizdir.

ED ile bağlantılı ürolojik diğer patolojilere bakıldığında, AÜSS/BPH (Alt Üriner Sistem Semptomları/Benign Prostat Hiperplazisi) ve bu nedenle uygulanan cerrahi işlemler, kronik prostatit / kronik pelvik ağrı sendromu, radikal prostatektomi, mesane ağrı sendromu / interstisyel sistit, pre-

Tablo 1. ED hastasında temel değerlendirme algoritması



matür ejakülasyon ve posterior üretra için yapılan üretroplasti sayılabilir.

ED'nin tanısal değerlendirmesinde ayrıntılı tıbbi ve psikoseksüel öykü, ereksiyon fonksiyonlarını sorgulayan standardize formlar, fizik muayene, laboratuvar ve gerekirse radyolojik testler kullanılmalıdır. Tablo 1'de ED şikayeti ile başvuran hastada temel değerlendirme algoritması verilmiştir. Avrupa Üroloji Derneği'nin (EAU) 2021 Kılavuzu'ndaki öneriler ise Tablo 2'de verilmiştir.

TIBBİ VE PSİKOSEKSÜEL ÖYKÜ

ED değerlendirilmesinde ilk basamak her zaman hastaların ve mümkünse partnerlerinin detaylı bir tıbbi ve seksüel öyküsünü almak olmalıdır. Öykü alınırken soruların daha kolay sorulabilmesi, tanının rahatça anlatılabilmesi ve tedavi seçenekleri hakkında daha kolay bilgi verilebilmesi için rahat bir ortam sağlanması son derece önemlidir. Öyküde, önceki ve şu andaki cinsel beraberlikler, mevcut duygusal du-

Tablo 2. Avrupa Üroloji Derneği 2021 Kılavuzu ED Tanısal Değerlendirilmesinde Öneriler

Öneri	Kuvvet
ED ile başvuran her hastada kapsamlı bir tıbbi ve cinsel öykü alın. Yaşam stresleri de dahil olmak üzere psikoseksüel gelişimini, kültürel yönlerini, hastanın cinsel performansı ile ilgili bilişsel/düşünme tarzını değerlendirin.	Güçlü
Tüm cinsel işlev alanlarını ve belirli bir tedavi yönteminin etkisini değerlendirmek için ED ile ilgili doğrulanmış bir anket (örn; Uluslararası Erektil İşlev İndeksi) kullanın.	Güçlü
ED'li erkeklerin ilk değerlendirmesine, ED ile ilişkili olabilecek altta yatan tıbbi durumları ve eşlik eden genital bozuklukları belirlemek için odaklanmış bir fizik muayeneyi dahil edin.	Güçlü
Değiştirilebilecek herhangi bir geri dönüşümlü risk faktörünü ve yaşam tarzı faktörlerini belirlemek ve tedavi etmek için glukoz, lipid profili ve total testosteron dahil olmak üzere rutin laboratuvar testlerini değerlendirin.	Güçlü
ED'nin ilk değerlendirmesine spesifik tanı testlerini Tablo 7'de sunulan koşulların varlığında dahil edin.	Güçlü

rum, erektil problemin başladığı zaman ve ne kadar süredir olduğu, daha önce başka bir değerlendirme yapılıp yapılmadığı ve ilaç kullanımları sorgulanmalıdır. Cinsel olarak stimüle edilmiş ereksiyonların ve sabah ereksiyonlarının sertliği, kalitesi ve süresi, cinsel dürtü, arzu, orgazm ve boşalma problemleri de öykü alınırken sorgulanması gereken konulardır. Ayrıca, partnerin de bu konular hakkında sorgulanması, erkeğin tedavisini yönlendirebileceğinden önem arz etmektedir.

Tablo 3. IIEF (Uluslararası Erektil İşlev İndeksi)

Son 4 hafta içerisinde;

1. Cinsel ilişki sırasında peniste sertleşme ne sıklıkla oluştu?
2. Cinsel uyarılmayla oluşan sertleşmelerin ne kadarlık bir kısmı cinsel ilişkiyi sağlayacak düzeydeydi?
3. Cinsel ilişki girişimlerinde vajinaya giriş ne sıklıkla mümkün oldu?
4. Cinsel ilişkiler sırasında sertliğine ne sıklıkla devam ettirebildiniz?
5. Cinsel ilişkileri tamamlamak için sertleşmeyi sürdürmekte ne kadar zorlandınız?
6. Kaç cinsel ilişki girişiminde bulundunuz?
7. Cinsel ilişki girişimlerinizden ne sıklıkla memnun oldunuz?
8. Cinsel ilişkilerinizden ne kadar zevk aldınız?
9. Cinsel uyarılma veya cinsel ilişki sırasında ne sıklıkla boşaldınız?
10. Cinsel uyarılma veya cinsel ilişki sırasında ne sıklıkla orgazm (doyum) yaşadınız?
11. Ne sıklıkla cinsel istek duydunuz?
12. Cinsel isteğinizin düzeyini nasıl değerlendiriyorsunuz?
13. Cinsel hayatınız genel olarak ne kadar tatminkardı?
14. Eşinizle cinsel ilişkiniz ne kadar tatminkardı?
15. Sertleşmeyi sağlama ve devam ettirme konusunda kendinize güveninizi nasıl değerlendiriyorsunuz?

İlk 10 sorunun her birine 0 ile 5 arasında, 10-15 arasındaki sorulara da 1 ile 5 arasında puan verilerek alt grup skorları ve toplam IIEF skoru elde edilir. Elde edilen skorlara göre şu şekilde sınıflama yapılır:

SORGULAMA FORMLARI

Öykü ve fizik muayeneye ek olarak, erektil fonksiyonlar hakkında standardize edilmiş sorgulama formlarının kullanımı, hastaları sınıflandırmada, tedavi seçeneklerini belirlemede daha objektif ve net sonuçlara varılmasına yardımcı olmaktadır. Bu amaçla oluşturulmuş bir sorgulama formu olan IIEF (Uluslararası Erektil İşlev İndeksi) veya kısaltılmış versiyonu olan SHIM (Erkekler İçin Cinsel Yaşam Envanteri) ile erektil fonksiyon, cinsel dürtü, orgazmik fonksiyon, cinsellik tatmini ve genel tatmin gibi farklı seksüel alanlar değerlendirilebilmektedir. Tablo 3'te IIEF ve Tablo 4'te SHIM gösterilmiştir. ED'li hastalarda sadece tek bir seksüel sorun olmayabileceği ve orgazm bozuklukları, boşalma sorunları gibi diğer cinsel problemlerin de sorgulanıp var ise, bu problemlerin de standardize edilmiş sorgulama formlarıyla tespit edilmesi, tanıya gidişte ve tedavi planlamasında yardımcı olabileceği unutulmamalıdır.

FİZİK MUAYENE

ED şikayetiyle gelen her hastada, genitoüriner, endokrin, vasküler ve nörolojik sistemleri inceleyecek bir fizik muayene yapılmalıdır. Kıllanma durumu, testisler ve penis dikkatlice incelenmelidir. Muayene esnasında hipospadias, kurvatür, Peyronie hastalığı, premalign veya malign penil kitleler, rektal tuşe ile benign veya malign bir prostat patolojisi belirlenebilir. Eğer önceki 3-6 ay içerisinde ölçülmemiş ise kan basınçları ve kalp hızı ölçülmeli, metabolik sendrom açısından da vücut kitle indeksi ve bel çevresi hesaplanmalıdır.

Vasküler hastalıklar için ek olarak periferik nabızlar palpe edilmelidir. Nörolojik hastalık şüphesi olan hastalarda ise perineal ve genital duyu değerlendirmeleri yapılmalıdır.

LABORATUVAR TESTLERİ

Laboratuvar testleri hastanın şikayetleri ve risk faktörlerine göre adapte edilmelidir. Son 1 yıl içerisinde yapılmamış ise, açlık glukoz düzeyleri veya hemoglobin A1c düzeyleri ve lipid profili istenmelidir. Hormonal testlerde, sabah erken saatlerde, açlık durumunda alınmış total testosteron seviyelerine bakılmalıdır. Total testosteronu doğrulamak için serbest albümin ve serbest testosteron ölçümleri yapılarak biyolojik

Tablo 4. SHIM (Erkekler İçin Cinsel Yaşam Envanteri)

Alan	Sorular	Toplam Skor
Erektil Fonksiyon	1,2,3,4,5,15	0-10: Ciddi ED 11-16: Orta ED 17-21: Hafif-Orta ED 22-25: Hafif ED 26-30: ED Yok
Orgazmik İşlev	9-10	0-10
Cinsel İstek	11,12	2-10
Cinsel Memnuniyet	6,7,8	0-15
Genel Memnuniyet	13-14	2-10

Son 6 ay içerisinde;

1. Penis sertliğini sağlama ve devam ettirme konusunda kendine güveninizi nasıl değerlendirirsiniz?
   1- Çok az
   2- Az
   3- Orta
   4- Yüksek
   5- Çok yüksek

2. Cinsel uyarılmayla sağlanan sertleşmeler ne sıklıkta cinsel ilişki için yeterliydi?
   0- Cinsel uyarılma olmadı
   1- Hiç ya da hemen hemen hiç
   2- Birkaç kez (yarısından az)
   3- Bazen (yarısında)
   4- Çoğunlukla (yarısından fazla)
   5- Hemen hepsinde (her zaman)

3. Cinsel ilişki sırasında, sertleşmelerinizi vajinanın içerisinde ne sıklıkla devam ettirebildiniz?
   0- Cinsel uyarılma olmadı
   1- Hiç ya da hemen hemen hiç
   2- Birkaç kez (yarısından az)
   3- Bazen (yarısında)
   4- Çoğunlukla (yarısından fazla)
   5- Hemen hepsinde (her zaman)

4. Cinsel ilişki sırasında, cinsel ilişkiyi tamamlamak için sertleşmeyi sürdürmekte ne kadar zorlandınız?
   0- Cinsel uyarılma olmadı
   1- Hiç ya da hemen hemen hiç
   2- Birkaç kez (yarısından az)
   3- Bazen (yarısında)
   4- Çoğunlukla (yarısından fazla)
   5- Hemen hepsinde (her zaman)

5. Cinsel ilişkiler sonunda, ilişkiden ne sıklıkla memnun oldunuz?
   0- Cinsel uyarılma olmadı
   1- Hiç ya da hemen hemen hiç
   2- Birkaç kez (yarısından az)
   3- Bazen (yarısında)
   4- Çoğunlukla (yarısından fazla)
   5- Hemen hepsinde (her zaman)

1-7: Ağır ED / 8-11: Orta ED / 12-16: Hafif-Orta ED / 17-21: Hafif ED / 22-25: ED yok.

aktif testosteron değerlerinin hesaplanması gerekebilir. Bununla birlikte, bir ereksiyonu sürdürmek için gereken testosteron eşiği düşüktür ve ED genellikle daha ağır hipogonadizm vakalarının bir belirtisidir. PSA (prostat-spesifik antijen), LH (lüteinizan hormon), FSH (foliküler stimülan hormon), PRL (prolaktin) gibi ek testler, spesifik belirti ve ilişkili semptomları olan hastalarda istenebilir. Çoğu zaman ED hastalarında fizik muayene ve laboratuvar testleri kesin tanıyı ortaya koymayacaktır ancak komorbid durumların belirlenmesine fırsat vermektedir.

TANISAL İLERİ DEĞERLENDİRME

ED hastalarının çoğu, tıbbi ve cinsel geçmişe ve laboratuvar testlerine dayalı olarak yönetilebilmektedir ancak bazı hastaların özellikli tanı yöntemlerine ihtiyacı olabilmektedir. Bu özellikli hastalar Tablo 5'te, yapılabilecek ileri tanı testleri Tablo 6'da verilmiştir.

NOKTÜRNAL PENİL TÜMESANS VE RİJİDİTE:

Bu test, gece oluşan erektil atakların sayısını, çevresel gerilimölçer ile tümesansı, maksimum penis sertliğini ve ereksiyonların süresini penise bağlanan bir aygıt yardımıyla ölçer. Bu değerlendirme en az iki ayrı gecede yapılmalıdır. Fonksiyonel bir erektil mekanizma, 10 dakikadan fazla süren, penis ucunda kaydedilmiş en az %60 rijiditeye sahip bir ereksiyon olayıyla gösterilmiş olur. Noktürnal penil tümesans ve rijidite ölçümleri, organik ve psikojenik ED'yi ayırmada oldukça yardımcıdır, psikojenik ED'de noktürnal ereksiyon bulguları normaldir. Bununla birlikte, durumsal bir takım faktörler bu testin tanı amaçlı rutin kullanımını sınırlamaktadır.

INTRAKAVERNOZAL ENJEKSİYON TESTİ:

Bu test, penisin vasküler durumu hakkında sınırlı bilgi verir. Papaverin veya prostaglandin E1 gibi vazoaktif bir ajanın intrakavernöz enjeksiyonunu takiben ilk 10 dakika içerisinde gelişen ve 30 dakika süren rijid

Tablo 5. ED için özellikli tanı yöntemleri için endikasyonlar

Primer ED (kazanılmış organik bir hastalığa veya psikojenik bozukluğa bağlı olmayan)
Potansiyel olarak küratif revaskülarizasyon cerrahisi veya anjiyoplastiden fayda görebilecek pelvik veya perineal travma öyküsü olan genç hastalar
Cerrahi düzeltme gerektirebilecek penil deformiteleri olan hastalar (örn. Peyronie hastalığı ve konjenital penil kurvatür)
Karmaşık psikiyatrik veya psikoseksüel bozuklukları olan hastalar
Karmaşık endokrin bozuklukları olan hastalar
Hastanın veya partnerinin talebi üzerine spesifik testler belirtilebilir
Yasal / adli nedenler

Tablo 6. ED için özellikli tanı yöntemleri

Noktürnal Penil Tümesans ve Rijidite (NPTR)
Vasküler çalışmalar: • İntrakavernöz vazoaktif ilaç enjeksiyonu • Penil dinamik dupleks ultrasonografi • Penil dinamik infüzyon kavernozometrisi ve kavernozografisi • İnternal pudental arteriografi
Özelleştirilmiş endokrinolojik değerlendirme
Özelleştirilmiş ileri psikolojik/psikiyatrik değerlendirme

bir ereksiyon (penisi eğmenin mümkün olmadığı) pozitif bir testi gösterir. Tanısal olarak eksik bir testtir ve eğer klinik gerekliliği mevcutsa, bir dupleks Doppler ultrasonografi ile birleştirilmesi gerekir.

DİNAMİK DUPLEKS ULTRASONOGRAFİ:

Penisin dinamik dupleks ultrasonografisi, özellikle erektil fonksiyonun hemodinamik patofizyolojisini inceleyen ikinci düzey bir tanı testidir. Bu nedenle, klinik uygulamada, genellikle ED'nin potansiyel vasküljenik etiyolojisinden (örn. diabetes mellitus, renal transplantasyon, birden fazla eşlik eden kardiyovasküler risk faktörü ve/veya aşikar periferik vasküler hastalık ve oral ED tedavisine zayıf yanıt durumunda) şüphelenildiği durumlarda uygulanır. Pik sistolik kan akımı (PSV) > 30 cm/s, diyastol sonu hız (EDV) < 3 cm/s ve direnç indeksi (RI) > 0.8 normal kabul edilir. Eğer bu tetkik normal sonuçlanıyorsa, daha fazla vasküler incelemeye gerek yoktur. Son zamanlardaki çalışmalarda, dupleks Doppler ultrasonografinin, ED için yapılan düşük yoğunluklu şok dalgası terapisinin (LI-SWT) başarısını öngörmede yararlı olabileceği öne sürülmüştür.

ARTERİOGRAFİ VE DİNAMİK İNFÜZYON KAVERNOZOGRAFİ VEYA KAVERNOZOMETRİ

Genç erkeklerde görülen travmaya bağlı arteriyel yetmezlik durumlarında bu tetkik ile patolojinin yeri belirlenerek neovaskülarizayon operasyonu yapılabilmektedir. Ayrıca yine, Doppler ultrasonografi ile venöz yetmezlik görülen vakalarda yapılacak bir kavernozometri ve kavernozografi ile kollateral venöz yapılar belirlenerek venöz cerrahi operasyon yapılabilir. Günümüzde kullanımı oldukça sınırlıdır.

PSİKİYATRİK VE PSİKOSOSYAL DEĞERLENDİRME

Klinik olarak gerekli durumlarda, psikiyatrik sorunları olan hastalarda psikiyatri konsültasyonu istenmelidir. Uzun süredir primer ED'si bulunan 40 yaş altı genç hastalarda tanısal testlerle ilerlemeden önce psikiyatrik değerlendirme yapılması yararlı olabilir. Depresyon ve anksiyete bozukluklarına ek olarak, hastanın yaşamındaki stres faktörlerinin sorgulanması, kültürel geçmişinin taranması, partneriyle olan ilişkisinin derinlemesine sorgulanması, beklentilerinin, normali ne olarak gördüğünün, fantezilerinin ve kendine olan saygısının ve güveninin sorgulanması, ED'nin psikojenik kaynağının bulunmasında yardımcı olabilir.

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM VE CİNSEL AKTİVİTE: RİSK ALTINDAKİ HASTA

Cinsel işlev bozukluğu için tedavi ihtiyacı olan hastalarda kardiyovasküler hastalık prevalansı yüksektir. Genel olarak ED, diyabetli erkeklerdeki asemptomatik kardiyovasküler hastalık tarama duyarlılığını arttırabilir. Ayrıca ED, kardiyovasküler hastalık, koroner kalp hastalığı ve felç riskini anlamlı bir biçimde arttırmaktadır.

Tablo 7. Kardiyak Risk Sınıflandırması (Princeton Konsensus'u)

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Asemptomatik, koroner arter hastalığı için <3 risk faktörü	Koroner arter hastalığı için ≥3 risk faktörü	Yüksek risk aritmiler
Hafif, stabil anjina (değerlendirilmiş ve/veya tedavi ediliyor)	Orta, stabil anjina	Anstabil veya refrakter anjina
Geçirilmiş komplike olmayan miyokard infarktüsü	Yeni geçirilmiş MI (>2, <6 hafta)	Yeni geçirilmiş MI (<2 hafta)
Sol ventrikül disfonksiyonu veya kronik kalp yetmezliği (NYHA sınıf I-II)	Sol ventrikül disfonksiyonu veya kronik kalp yetmezliği (NYHA sınıf III)	Sol ventrikül disfonksiyonu veya kronik kalp yetmezliği (NYHA sınıf IV)
Başarılı koroner revaskülarizasyon sonrası	Aterosklerotik bir hastalığın kardiyak olmayan sekeli, örn. felç, periferal damar hastalığı	Kontrolsüz hipertansiyon
Kontrol altında hipertansiyon		Orta-ağır kapak hastalığı
Hafif kapak hastalığı		

NYHA: New York Health Association

Yakın tarihli prospektif bir kohort, ED'nin atriyal fibrilasyon için bağımsız bir öngörücü olduğunu göstermiştir. Buna göre, ED'li hastalar, Princeton Konsensus'u raporuna göre üç kardiyovasküler risk kategorisine ayrılabilir (Tablo 7). Düşük riskli hastalarda cinsel aktivitede bir engel yoktur ve ED'si mevcutsa direk tedavi başlanabilir. Orta riskli hastalara stres testi yapılmalıdır. Stres testini geçen hastalar düşük riskli gibi değerlendirilebilir. Stres testini geçemeyen hastalar yüksek risk kategorisine alınmalıdır. Yüksek riskli hasta grubunda cinsel aktivitenin kardiyak tehlikesi bulunmaktadır. Kardiyoloji konsültasyonu ile değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol. 1994 Jan;151(1):54-61. doi: 10.1016/s0022-5347(17)34871-1.
2. Fisher WA, Eardley I, McCabe M, Sand M. Erectile dysfunction (ED) is a shared sexual concern of couples I: couple conceptions of ED. J Sex Med. 2009 Oct;6(10):2746-60. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01457.x. Epub 2009 Aug 17.
3. Eardley I. The Incidence, Prevalence, and Natural History of Erectile Dysfunction. Sex Med Rev. 2013 May;1(1):3-16. doi: 10.1002/smrj.2. Epub 2015 Oct 21.
4. Çayan S, Kendirci M, Yaman Ö, Aşçı R, Orhan İ, Usta MF, Ekmekçioğlu O, Kadıoğlu A. Prevalence of erectile dysfunction in men over 40 years of age in Turkey: Results from the Turkish Society of Andrology Male Sexual Health Study Group. Turk J Urol. 2017 Jun;43(2):122-129. doi: 10.5152/tud.2017.24886. Epub 2017 Jun 1.
5. McDougal, W. S., Wein, A. J., Kavoussi, L. R., Partin, A. W., & Peters, C. A. *Campbell-Walsh Urology 11th Edition Review E-Book*. 2015 Elsevier Health Sciences.
6. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis CI. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013 Jan 1;6(1):99-109. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES. 112.966903. Epub 2013 Jan 8.
7. Pozzi E, Capogrosso P, Boeri L, Belladelli F, Baudo A, Schifano N, Abbate C, Dehò F, Montorsi F, Salonia A. Longitudinal Risk of Developing Cardiovascular Diseases in Patients With Erectile

Dysfunction-Which Patients Deserve More Attention? J Sex Med. 2020 Aug;17(8):1489-1494. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.03.012. Epub 2020 Apr 24.

8. Salonia A, Bettochi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioğlu A, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health 2020. European Association of Urology Guidelines 2020 Edition. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2020.
9. Duran MB, Yildirim O, Kizilkan Y, Tosun C, Cirakoglu A, Gultekin MH, Gul U, Altan M, Sah C, Hasirci E, Ceyhan E, Ongun S, Turunc T. Variations in the Number of Patients Presenting With Andrological Problems During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic and the Possible Reasons for These Variations: A Multicenter Study. Sex Med. 2021 Feb;9(1):100292. doi: 10.1016/j.esxm.2020.100292. Epub 2020 Dec 7.
10. Ghanem HM, Salonia A, Martin-Morales A. SOP: physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction. J Sex Med. 2013 Jan;10(1):108-10. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02734.x. Epub 2012 Apr 23.
11 Buvat J, Maggi M, Gooren L, Guay AT, Kaufman J, Morgentaler A, Schulman C, Tan HM, Torres LO, Yassin A, Zitzmann M. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. J Sex Med. 2010 Apr;7(4 Pt 2):1627-56. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01780.x.
12. Zou Z, Lin H, Zhang Y, Wang R. The Role of Nocturnal Penile Tumescence and Rigidity (NPTR) Monitoring in the Diagnosis of Psychogenic Erectile Dysfunction: A Review. Sex Med Rev. 2019 Jul;7(3):442-454. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.10.005. Epub 2019 Jan 4.
13. 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. doi: 10.1159/000019928.
14. Pathak RA, Rawal B, Li Z, Broderick GA. Novel Evidence-Based Classification of Cavernous Venous Occlusive Disease. J Urol. 2016 Oct;196(4):1223-7. doi: 10.1016/j.juro.2016.04.089. Epub 2016 May 7.
15. Capogrosso P, Frey A, Jensen CFS, Rastrelli G, Russo GI, Torremade J, Albersen M, Gruenwald I, Reisman Y, Corona G. Low-Intensity Shock Wave Therapy in Sexual Medicine-Clinical Recommendations from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). J Sex Med. 2019 Oct;16(10):1490-1505. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.07.016. Epub 2019 Aug 22.
16. Glina S, Ghanem H. SOP: corpus cavernosum assessment (cavernosography/cavernosometry). J Sex Med. 2013 Jan;10(1):111-4. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02795.x. Epub 2012 Sep 12.
17. Nguyen HMT, Gabrielson AT, Hellstrom WJG. Erectile Dysfunction in Young Men-A Review of the Prevalence and Risk Factors. Sex Med Rev. 2017 Oct;5(4):508-520. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.05.004. Epub 2017 Jun 20.
18. Tanaka Y, Bundy JD, Allen NB, Uddin SMI, Feldman DI, Michos ED, Heckbert SR, Greenland P. Association of Erectile Dysfunction with Incident Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Am J Med. 2020 May;133(5):613-620.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.08.052. Epub 2019 Nov 16.

Erektil Disfonksiyon Medikal Tedavisi

İrfan ORHAN

20 Bölüm

Ereksiyon organik (nöral, vasküler, hümoral) ve psikojenik pek çok faktörün etkin olduğu fizyolojik bir fonksiyondur. Etiyo-patofizyolojik olarak, genel sağlıklı olmanın bir ölçütü olarak kabul edilen ereksiyonda olası disfonksiyon, genel olarak bir hastalık değil çeşitli organ sistem patolojilerinin bir semptomu olarak değerlendirilmektedirb(1). Bu yönüyle erektil disfonksiyon tedavisi, genel olarak küratif değil semptomatik tedavi olarak kabul edilmektedir. Penil protez dışında küratif tedavi; genç vasküler travma sonrası gelişen damarsal patolojiler, hipogonadizme bağlı ve psikojenik erektil disfonksiyon gibi sayılı etyolojik faktörlerde söz konusudur.

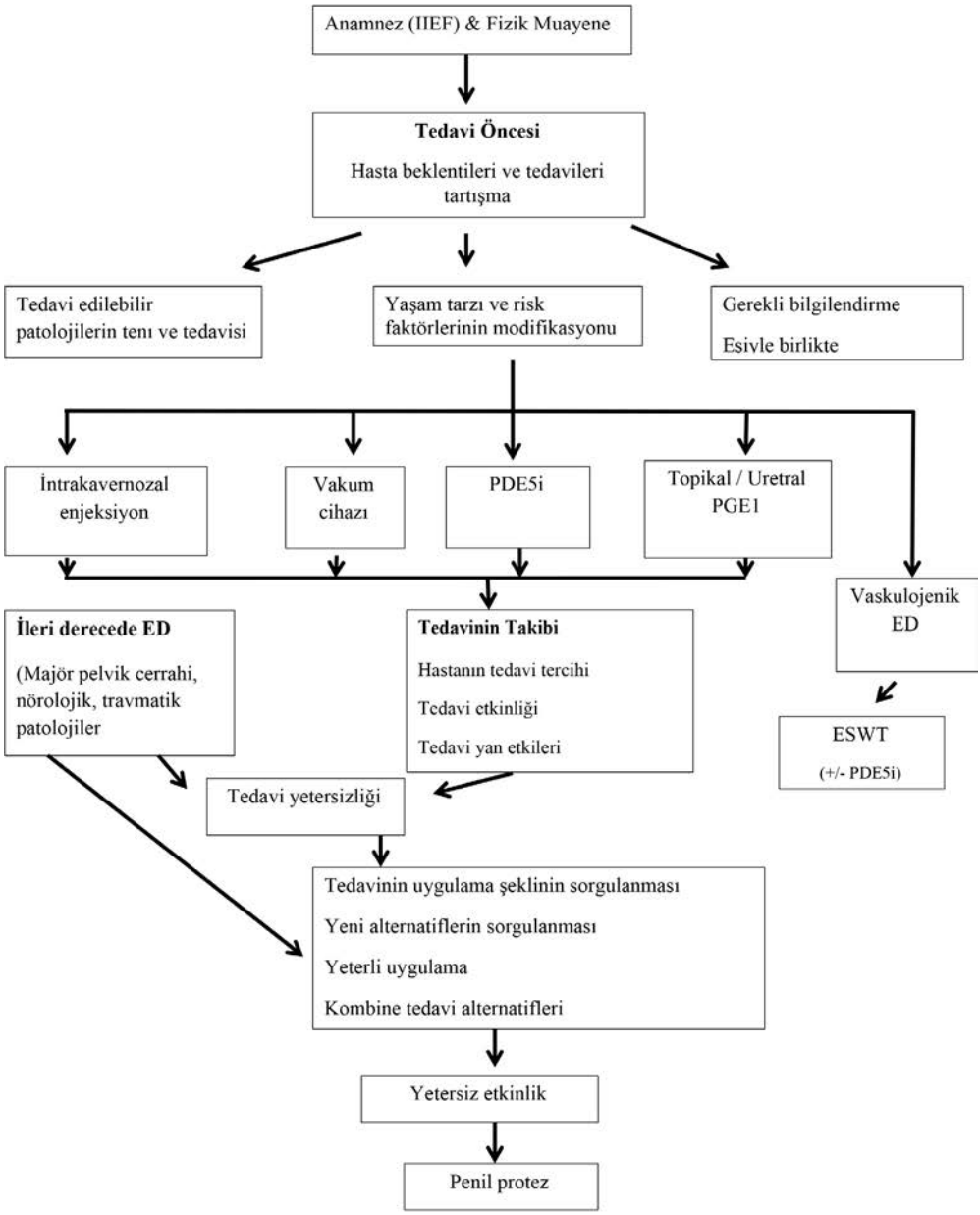
Vasküler, nöral, hümoral ve psikojenik pek çok etiyolojik faktörden etkilenen erektil disfonksiyonun medikal tedavisinde öncelikli olarak hasta ve partnerin, tedaviden beklentilerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (1, 2). Ayrıca tedavi öncesi özellikle hastanın yaşam tarzı ve olası komorbid hastalıklarının dikkatte alınması önem arz etmektedir. Diyabet, hipertansiyon gibi kronik hastalıkların, metabolik sendrom, obezite gibi yaşam tarzı ile ilişkili klinik tabloların, tedavi öncesi değerlendirilmesi, tedavi gerekliliğini azaltmakla birlikte tedavi etkinliğini de arttırmaktadır (3, 4).

Konvansiyonel olarak erektil disfonksiyon tedavisi, invaziv olma özelliği dikkate alınarak üç basamak olarak uygulanmaktadır (1). Ancak son dönemlerde tedavi modellerinin invaziv özelliklerine göre değil, hasta tabanlı olarak etkinlik, uygulanabilirlik gibi parametreler dikkate alınarak yeni algoritmik yaklaşım tarzı geliştirilmiştir (Tablo 1) (1).

ORAL FARMAKOTERAPİ

Ereksiyon fizyolojisinde rol oynayan ana fizyolojik yolak NO- cGMP yolağı olup, cGMP' yı yıkan PDE5 enzim inhibitörleri, erektil disfonksiyon oral farmakoterapisinde dönüm noktası olmuştur (5, 6). Bazı ülkelerdeki izole kullanımları haricinde, Avrupa İlaç Ajansı tarafından ruhsatlandırılmış dört adet PDE5i yaygın olarak kullanılmaktadır (7). İlk olarak 1998 yılında kul-

Tablo 1. Erektil disfonksiyon tedavi algoritmi (1)



lanıma başlanan sildenafilden sonra, 2003 yılında tadalafil, vardenafil, 2007 yılında günlük tadalafi 5 mg, 2013 yılında avanafil, erektil disfonksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (8, 9, 10, 11). PDE5i'lerin, etkinliği tablo 2, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri tablo 3'de, yan etki profilleri tablo 4'te özetlenmiştir (1).

Erektil disfonksiyon oral medikal tedavisinde PDE5i'lerin kullanılması, bazı komorbid hastalıklar ve hastanın eş zamanlı olarak kullandığı diğer tedavileri ile etkileşime ihtimali açısından önem arz etmektedir; son 6 ay içinde enfarktüs, inme, ciddi aritmi, unstabil anjina, koit sırasında anjina anamnezi olan, kontrolsüz hiper/hipotansiyon varlığında, konjestif kalp yetmezliği (New York Heart Association Class 2 ve üstü) olan hastalarda, PDE5i kullanımı kontrendikasyon açısından dikkate alınmalıdır (1, 2).

Nitrat, NO donörleri ve nikorandil gibi K kanal açıcı ilaçlarla PDE-5i kullanımı kontrendikedir (1,12). PDE5i alan hastalarda nitrat kullanımı söz konusu olacaksa;

Tablo 2. PDE5i tedai etkinliği. (*Kullanımda olan doz formları)

Sildenafil (100 mg)	Vardenafil (20 mg)	Tadalafil (20 mg)	Avanafil (200 mg)
84	80	81	71
25-50-100 mg*	5-10-20 mg*	10- 20 mg &Günlük 5 mg*	50-100-200mg*

Tablo 3. PDE5i'lerinin farmakolojik özellikleri

	Avanafil	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil
T_{max} (dk.)	30- 45	60	60	120
Etki başlama	15	30-60	15-30	15- 45
$T_{1/2}$(saat)	3- 5	4	4- 5	17,5
Etki süresi (saat)	6	12	12	36
Metabolizma	Hepatik(CYP3A4)	Hepatik(CYP3A4)	Hepatik(CYP3A4)	Hepatik(CYP3A4)
Atılım (%Feçes/ İdrar)	62/21	80/13	91/6	61/36

Tablo 4. PDE5i'lerinin yan etki dağılımı

Yan etki	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil	Avanafil
Baş ağrısı	%12.8	%16	%14.5	%9,3
Yüz kızarması	%10.4	%12	%4.1	%3,7
Dispepsi	%4.6	%4	%12.3	-
Rinit	%1.1	%10	%4.3	%1,9
Sırt ağrısı	%0	%0	%6.5	<%2
Görme bozukluğu	%1.9	%2	%0	-

sildenafil ve vardenafil ile 24 saat, tadalafil ile 48 saat, avanafil ile 12 saatlik bir pencere süresi beklenmesi önerilmektedir (13, 14, 15, 16). Ayrıca çoklu antihipertansif kullanımında da olası hipotansif etki açısından dikkat edilmelidir (17).

BPH tedavisinde kullanılan alfa blokerlerle PDE5i eş zaman kullanımı da farklı klinik özellikler göstermektedir. Doksazosin ve terazosinle eş zamanlı PDE5i kullanımı önerilmemektedir (1). Sildenafil ile alfa-bloker alımı arasında 4 saatlik pencere süresi olması ve başlangıç dozunun 25 mg olması, tadalafil ile beraber tamsulosinin kullanılabileceği bildirilmiştir (9, 18,19). Sitokrom P450 (CYP3A4) enzim inhibitör (Amiodarone, metronidazole, mibefradil vb.) ve aktivitörleri (Fenoobarbital, primidone, rifampin vb.) ile PDE5i kullanımında doz ayarlaması yapılmalıdır (1).

PDE5i, erektil disfonksiyon tedavisinde etkin olarak kullanılan oral tedavi modelleridir. Ancak hastaların yaklaşık üçte birinde yeterli etkinlik saptanamamaktadır. Bu durumlarda ilacın etkin olmaması yanında, farmakolojik özellikler ve uygun kullanılmama da etkili olmaktadır (2). İlaç etkinliğine karar verebilmek için hastaların ilacı en az 6- 8 doz kullanması önerilmektedir (1). Ayrıca PDE5i'lerinin afrodizyak olmayıp, ereksiyonun fizyolojik olarak başlaması sonrası etki edeceği konusunda hastanın bilgilendirilmesi önem arz etmektedir. Etki başlama süresi ve etkinlik süresinin de ilaç kullanımında dikkate alınması, tedavi etkinliğini belirlemede önemlidir. Hipogonadizm gibi ek komorbiditelerde, tedavi etkinliğinde belirli oranlarda rol oynamaktadır (1).

Tadalafil 5 mg günlük kullanım haricindeki diğer PDE5i'lerin isteğe bağlı kullanım modelleri mevcuttur. Tedavi etkinliğinin arttırmak için, uzun (günlük 5 mg tadalafil) ve kısa (sildenafil) etkili PDE5i kombinasyonları münferit olarak uygulanmışsa da, bunu kombinasyonların sadece ağır erektil disfonksiyon olgularında anlamlı etki edebileceği vurgulanmıştır(20).

İNTRAKAVERNOZAL ENJEKSİYONLAR

İntrakavernozal vazoaktif ajan uygulaması, erektil disfonksiyon medikal tedavisinde ilk uygulanan tedavi modelidir (21). Oral medikal tedavi alternatiflerine göre daha invaziv bir yöntem olmasına rağmen, %85 oranlarında tedavi başarı etkinliği bildirilmiştir (22). Papaverin (Nonselektif PDE5i, 20- 80 mg), fentolamin (Selektif alfa-2 reseptör blokeri, 0.25- 1,5 mg) gibi preparatlar intrakavernozal enjeksiyon tedavisinde kullanılıyor olmasına rağmen bu konuda ruhsatlandırılmış tek ilaç PGE1'dir (Alprostadil, 5- 40 µg) (21, 23).

Alprostadil; oral farmakoterapi başarısızlığı, kontrendikasyonu veya intoleransı olan vakalarda, spinal kord yaralanması olan vakalarda ve post radikal prostatektomi erektil disfonksiyon vakalarında tercih edilen tedavi modalitesidir (1). Bununla birlikte, Amerika Üroloji Birliği (AUA); ED'li erkeklerde, yararları ve riskleri tartışılmak koşuluyla intrakavernozal enjeksiyonların ilk tedavi seçeneği olarak da kullanılabileceğini bildirmektedirler (2).

İntrakavernöz uygulamalar, 27 ila 30 gauge 1/2 inçlik iğne ucu kullanılarak doğ-

rudan penise enjeksiyonu içerir. İlk uygulamanın ürolog tarafından yapılması önerilmektedir. Daha sonraki uygulamalar, kendi kendine enjeksiyon şeklinde yapılabilmektedir. Enjeksiyon bölgesinin sterilize edilmesinden sonra, enjeksiyon, görünür damarlardan kaçınarak yapılmalıdır. Tekrarlanan uygulamalar penisin alternatif taraflarına olmalıdır. Varsa kanamayı durdurmak için enjeksiyon bölgesine basınç uygulanmalıdır. Enjeksiyonlar günde bir defa ve haftada en fazla 2-3 kez yapılabilmektedir (24).

Penil ağrı, uzamış ereksiyon, enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, ekimoz, ödem, eritem, enflamasyon, penil fibrozis, üretral hemoraji intrakavernozal enjeksiyon tedavisinin olası lokal yan etkileridir. Bu ajanların kullanımı sırasında en sık rastlanan yan etki penil ağrıdır. Kullanım süresi arttıkça doğru doz ayarlaması da yapılırsa penil ağrı azalmaktadır. Priapizm %1, fibrozis %2 ve hematom da %1 oranında görülmektedir. Kavernozal fibrozis (küçük bir hematomdan kaynaklı) genellikle enjeksiyon programının geçici olarak kesilmesinden sonraki birkaç ay içinde kaybolmaktadır.. Bununla birlikte, tunikal fibrozis, Peyronie hastalığının erken başlangıçlı olduğunu gösterir ve intrakavernöz enjeksiyonları durdurmayı gerektirmektedir (1). İntrakavernozal tedavilerde, sistemik yan etki olarak baş dönmesi, pelvik ağrı, hipotansiyon, vazovagal reaksiyon da nadiren saptanabilmektedir (1, 24).

Bu tedavi modeli, priapizme yatkınlığı olan hastalığı olanlarda (orak hücre anemisi, multipl miyelom vb.); cinsel aktivitesi olmayan ya da kontrendike olan erkeklerde ve kanama bozukluğu olanlarda kontrendikedir (1,2, 24).

PGE1, diğer ilaçlar ile birlikte kombine kullanılabilmektedir. “Bimix” [papaverin (7,5- 45mg), fenitolamin (0.25- 1,5 mg)] ve “Trimix” [papaverin (8- 16mg), fenitolamin (0.2- 0,4 mg) alprostadil(10- 20 µg)] kombinasyonları etkinliğin arttırılması ve yan etkinin azaltılması açısında önerilen kombinasyonlardır (1).

Etkin bir tedavi modeli olan intrakavernozal enjeksiyonlara %5- 10 oranında yetersiz cevap alınabilmektedir (1). Bu durumda inrakavernozal enjeksiyonların PDE5i’ler ile kombinasyonunun ile %33 oranında yan etki saptanmasına rağmen, %31 oranında da tedaviye yanıt alındığı bildirilmektedir (25).

ŞOK DALGA TEDAVİSİ

Son yıllarda, özellikle vaskülojenik erektil disfonksiyon tedavisinde, düşük yoğunlukta şok dalga tedavisi (LI-EWT) popüleritesi artan bir tedavi modeli olarak öne çıkmaktadır (1). Hafif vaskülojenik erektil disfonksiyon tedavisinde etkin olarak kullanılabileceği bildirilen LI-SWT’de, hangi şok dalga jeneratörünün(elektrohidrolik, pnömotik, elektromanyetik, piyezoelektril), nasıl (fokal, lineer vb.), hangi doz ve yoğunlukta uygulanacağı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Ancak EAU kılavuzlarında LI-SWT, özellikle hafif vaskülojenik erektil disfonksiyon tedavisinde ve ağır erektil disfonksiyonlarda tedavi ihtiyacını azaltmak için önerilen bir tedavi modelidir (1).

TOPİKAL/ URETRAL UYGULAMALAR

Vazoaktif ajan olarak PGE1, üretral olarak iki şekilde uygulanabilmektedir; topikal krem (Vitaros, 200- 300 µg) ve supozituvar(MUSE, 125- 1000 µg). Genellikle % 30- 70 oranında tedavi etkinliği bildirilen bu uygulamalarda, % 29- 41 lokal ağrı, %5 uretral kanama, % 0,2 üriner enfeksiyon gibi yan etkiler saptanabilmektedir (1).

VAKUM CİHAZI

Korpus kavernozumlara negatif basınç uygulayarak pasif bir engorjman sağlayan bu tedavi modeli, penis üzerine geçirilen bir silindir şeklinde tüp ve halka aparatından oluşmaktadır. Negatif basınçla penisin kanla dolmasını sonucu etkinlik sağlanması amaçlanmaktadır. Oral medikal tedavi ve intrakavernozal enjeksiyon kullanamayacak hastalarda uygulanabilecek bir tedavi modelidir (1). Negatif basınç uygulama süresinin en fazla 30 dakika olması ve kanama diatezi ve antikoagülan tedavilerinde bu tedavi modelinin kontrendike olduğunun bilinmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. 2021.
2. Burnett AL, Nehra A, Breau RH, et al. Erectile Dysfunction: AUA Guideline. J Urol. 2018 ;200(3):633-641.
3. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2011;171(20):1797-1803
4. Moyad MA, Barada JH, Lue TF, Mulhall JP, Goldstein I, Fawzy A. Prevention and treatment of erectile dysfunction using lifestyle changes and dietary supplements: what works and what is worthless, part II. Urol Clin North Am. 2004 May;31(2):259-273
5. Salonia A, Adaikan G, Buvat J, et al. Sexual Rehabilitation After Treatment For Prostate Cancer-Part 2: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). J Sex Med. 2017 ;14(3):297-315.
6. Salonia A, Rigatti P, Montorsi F. Sildenafil in erectile dysfunction: a critical review. Curr Med Res Opin. 2003;19(4):241- 262
7. Yuan J, Zhang R, Yang Z, et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. Eur Urol. 2013 ;63(5):902-912.
8. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. N Engl J Med.1998;338(20):1397-1404.
9. Curran M, Keating G. Tadalafil. Drugs. 2003;63(20):2203-2212.
10. Keating GM, Scott LJ. Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. Drugs. 2003;63(23):2673-2703.
11. Wang R, Burnett AL, Heller WH, 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;9(8):2122-2129.
12. Satake N, Zhou Q, Morikawa M, Inoue M, Shibata S. Potentiating effect of nicorandil, an antianginal agent, on relaxation induced by isoproterenol in isolated rat aorta: involvement of cyclic GMP-inhibitable cyclic AMP phosphodiesterase. J Cardiovasc Pharmacol. 1995 ; 25(3):489-494.
13. Swearingen D, Nehra A, Morelos S, Peterson CA. Hemodynamic effect of avanafil and glyceryl trinitrate coadministration. Drugs Context. 2013 ;2013:212- 248.
14. Gur S, Kadowitz PJ, Gokce A, Sikka SC, Lokman U, Hellstrom WJ. Update on drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors prescribed as first-line therapy for patients with erectile dysfunction or pulmonary hypertension. Curr Drug Metab. 2013;14(2):265-269.
15. Corona G, Razzoli E, Forti G, Maggi M. The use of phosphodiesterase 5 inhibitors with concomitant medications. J Endocrinol Invest. 2008 ;31(9):799-808.
16. Kloner RA. Novel phosphodiesterase type 5 inhibitors: assessing hemodynamic effects and safety parameters. Clin Cardiol. 2004;27:I20- 125.
17. Nehra A, Jackson G, Miner M, et al. The Princeton

III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. Mayo Clin Proc. 2012 ;87(8):766-778.
18. Giuliano F, Jackson G, Montorsi F, Martin-Morales A, Raillard P. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. Int J Clin Pract. 2010 ;64(2):240-255.
19. Kloner RA, Jackson G, Emmick JT, et al. Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 alpha-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. J Urol. 2004 ;172:1935-1940.
20. Pattanaik S, Kaundal P, Mavuduru RS, Singh SK, Mandal AK. Endothelial Dysfunction in Patients With Erectile Dysfunction: A Double-Blind, Randomized-Control Trial Using Tadalafil. Sex Med. 2019 ;7(1):41-47.
21. Porst H, Burnett A, Brock G, et al. ISSM Standards Committee for Sexual Medicine. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. J Sex Med. 2013 ;10(1):130-171.
22. Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M, McMurray J, Kaufman J, Goldstein I. Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicenter study. Urology. 2000 ;55(1):109-113.
23. Kattan S, Collins JP, Mohr D. Double-blind, crossover study comparing prostaglandin E1 and papaverine in patients with vasculogenic impotence. Urology. 1991 ;37(6):516-518.
24. Dursun M, Kadıoğlu A. Sorularla erektil disfonksiyon tanı ve tedavisinde intrakavernozal prostaglandin E1 uygulamasını değerlendirilmesi. İstanbul: Türk Üroloji Derneği Yayınları, 2020.
25. McMahon CG, Samali R, Johnson H. Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy. J Urol. 1999 ;162(6):1992-1997.

Erektil Disfonksiyonun Güncel Cerrahi Tedavisi

Arif KALKANLI, Fuat KIZILAY, Barış ALTAY,
Ateş KADIOĞLU

21 Bölüm

EREKTİL DİSFONKSİYONA GENEL BAKIŞ

Erektil disfonksiyon (ED), tatminkâr cinsel ilişkiye izin veren ereksiyonu sağlama ve/veya sürdürmedeki yetersizlik olarak tanımlanmaktadır. Yaşla birlikte sıklığı artmaktadır ve insidansı, 30-39 yaş aralığında %2-28.9, 70-80 yaş aralığında ise %41,9-83'tür. ED, vasküler, nörojen, anatomik, hormonal, ilaç-kaynaklı ve/veya psikolojik nedenli olabilir.

Son yıllarda penil ereksiyon mekanizmasının daha iyi anlaşılması, ED tedavisinde efektif tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. ED tedavisinde meydana gelen önemli gelişmeler, 1973'de şişirilebilir penil protezlerin (ŞPP) geliştirilmesi, hastalar için ilk defa gerçek bir medikal tedavi seçeneği olan fentolamin, prostaglandin E1 (alprostadil) ve papaverin gibi intrakavernozal vazoaktif ajanların kullanımı ve 1990'ların sonunda ED'si olan erkeklerin ilk basamak tedavisi olarak kabul edilen ve ilk etkin oral tedavi ajanı olan bir fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü (PDE5i) olan, sildenafil sitratın sunulmasıdır. Tedavi seçenekleri, hasta ve partnerinin memnuniyeti, yaşam kalitesi sorgulama formları ve tedavinin güvenilirlik ve etkinliğine göre değerlendirilmektedir.

Birinci basamak farmakolojik tedavi ajanı olan PDE5i'ler başarısız olduğunda, ikinci basamak tedavi seçenekleri, intrakavernozal enjeksiyonlar, vakum cihazları ve intrauretral alprostadil tedavileridir. Medikal tedavilerin başarısız olması sonucu uygulanan cerrahi tedavi yöntemleriyle, yüksek hasta ve partner memnuniyet oranları sağlanmaktadır. Başlıca cerrahi tedavi seçenekleri, penil venöz cerrahi, arteriyel revaskülarizasyon teknikleri ve penil protez implantasyonlarıdır (PPI).

PENİL VENÖZ CERRAHİ

ED'yi tedavi etmek için kullanılan venöz girişimlerin birçoğu kavernozal yetersizlik patofizyolojisinin anlaşılmasından önce geliştirilmiştir. Kavernozal yetersizliğin yıllar önce düşünüldüğü gibi "venlerden aşırı kaçak" sonucu değil, endotelial disfonksiyon ve penis düz kas hasarı sonucu geliştiği

Tablo 1. Tanımlanan venöz ligasyon yöntemleri

KVOD cerrahisi ve yöntemleri
Yüzeyel dorsal ven ligasyonu
Derin dorsal ven ligasyonu/eksizyonu
Krural ven ligasyonu
Krural plikasyon//
Derin dorsal ven arteriyalizasyonu
Kavernozal ven arteriyalizasyonu
Spongiyolizis
Perikavernozoplasti
Terapötik embolizasyon
Yukarıdakilerin kombinasyonu
Ekstraperitoneal laparoskopik penil ven ligasyonu

KVOD: Korporal veno-oklüzif disfonksiyon

üzerinde günümüzde fikir birliği vardır. Bugün, bu patolojilerin, ekstrakorporal venlerin cerrahi ligasyonuyla düzelmeyeceğini bilinmektedir. Günümüzde penisin venöz çıkışını sınırlamak üzere uygulanan penil venöz rekonstrüktif cerrahi teknikler önerilmemektedir **(Tablo 1)**.

PENİL REVASKÜLARİZASYON

Michal ve arkadaşları, 1973'de Michal I adlı ilk penil revaskülarizasyon cerrahi tekniğini tarif etti. Günümüzde korpora kavernozaya direkt yapılan anastomoz terk edilmiştir ve mikroskobik olarak inferior epigastrik arterden (İEA) penil dorsal arterlere anastomoz önerilmektedir. Çalışma gruplarının heterojenitesi ve düşük kanıt düzeyi nedeniyle penil revaskülerizasyon sonuçları tartışmalıdır. Pelvik veya perineal travması olan ve penil farmako-arteriyografi ile darlık olduğu doğrulanmış genç hastalarda cerrahi penil revaskülarizasyon %60-70 uzun vadeli başarı oranına sahiptir.

Hasta Seçimi ve Planlama

Mikrocerrahi teknik kullanılarak yapılacak penil revaskülasrizasyon için ideal hasta, sistemik endotelyal disfonksiyonu olmayan, fokal endotel disfonksiyon öyküsü olan genç erkek hastadır. Genellikle etyolojiden pudental arter hasarına neden olan künt pelvik travma öyküsü sorumludur. Alcock kanalından geçen iskiopubik ramusa yakın anatomik komşulukları nedeniyle distal internal pudental arter, ana penil arter ve proksimal kavernozal arterin etkilenmesi muhtemeldir. Hazırlık, tam fizik muayene, psikolojik değerlendirme, laboratuvar testleri, renkli Doppler ultrasonografi, dinamik infüzyon farmakolojik kavernozometri ve kavernozografi ve selektif internal pudental arteriyografi veya dijital subtraksiyon anjiyografiyi içermektedir. Doppler ve arteriyografi arasında bazı uyuşmazlıklar gösterilmiştir ve bunların, revaskülarizasyon için gerçek adayların sayısını azaltabileceği bilinmektedir. Diabeti, hipertansiyonu, sigara kullanımı, hiperkolesterolemisi, nörolojik ED'si, psikiyatrik hastalıkları, Peyronie hastalığı, prematur ejakülasyonu ve kavernozal yetersizliği olan hastalar dışlanmalıdır.

Girişim Tipleri ve Gerekçeleri

İEA, penil revaskülarizasyon cerrahisi için yeni arteriel akımı sağlamak için kullanılmaktadır. Günümüzde üç farklı teknik kullanılmaktadır:

1) İEA'nın dorsal penil arterlere anastomozu (uç-uç ve uç-yan).
2) İEA'nın derin dorsal ven ve derin dorsal artere anastomozu (arteriyovenöz şant).

3) İEA'nın ek proksimal ve/veya distal ven ligasyonu ile birlikte derin dorsal vene ligasyonu.

Bu cerrahilerin amacı, obstrükte distal internal pudental/ana penil kavernozal arterleri bypass etmek ve donör İEA'dan artmış sistolik perfüzyon basıncı ve kan akımını alıcı dorsal penil artere ulaştırmaktır. İdeal olarak, artmış dorsal arter sistolik perfüzyon basıncı ve kan akımı, dorsal penil arter ve kavernozal arterler arasındaki perforan dallarla, kavernozal artere bağlanması hedeflenir.

Revaskülarizasyon Yöntemlerinin Sonuçları

Az sayıda çalışmaların çoğunun, değişken dahil etme ve çıkartma kriterleri, kısa takip süreleri olması ve takipte valide edilmiş yöntemlerin olmaması nedeniyle kanıt düzeyi düşüktür. AUA, bu cerrahinin etkinliğinin kanıtlanmadığının ve tartışmalı olduğunun, çünkü, seçim kriterleri, sonuç ölçümleri ve mikrocerrahi tekniklerin objektif veya standart olmadığı görüşündedir. EAU ise, pelvik veya perineal travmalı genç hastalarda, cerrahi penil revaskülarizasyonun, %60-70 uzun dönem başarıya sahip olduğu ve lezyonun penil farmakoarteriyografi ile onaylanması gerektiği görüşündedir.

Düşük kanıt düzeyine rağmen periferal arteriel hastalığa sekonder internal pudental arter darlığında balon dilatasyon yöntemi sonrasında, erektil fonksiyonda önemli düzelme olduğunu gösterilmiştir. Pudental artere farklı boyutlarda ilaç kaplı stentler yerleştirilmiş ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Bu yöntemlerin uygulanabilir olduğunu göstermek için geniş hasta katılımlı, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Komplikasyonlar

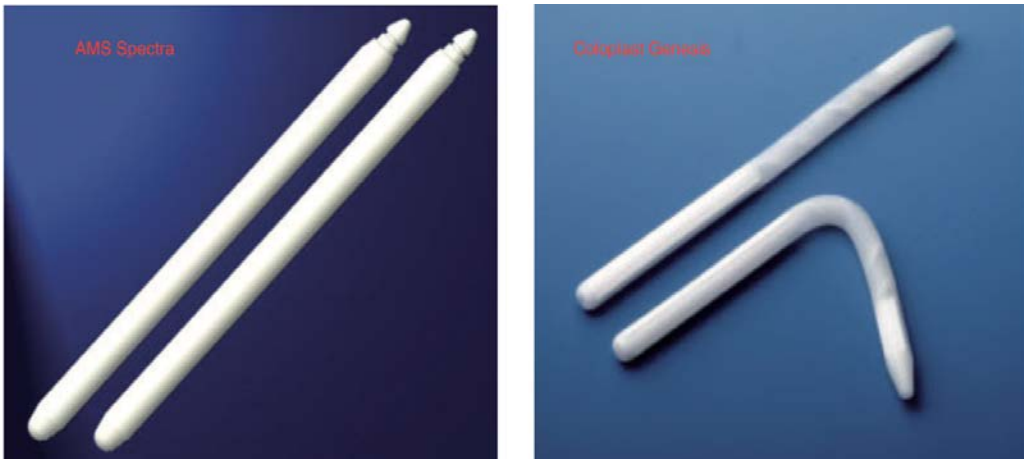
Penil revaskülarizasyon sonrası hastalarda %25 oranında komplikasyon meydana gelir. Glans hiperemisi, en sık görülen komplikasyondur. Hastaların %25 kadarında inguinal herni ve postoperatif hematom meydana gelebilir. Anastomozda travmatik rüptür, en sık cerrahiden sonraki birkaç hafta içinde olabilir. Diğer muhtemel komplikasyonlar, dorsal sinirlerin hasarına bağlı azalmış penis duyusu, ağrı ve penis boyunda kısalmadır.

PENİL PROTEZ İMPLANTASYONU

Oral PDE5i ve intrakavernozal vazoaktif ajanların kullanılmasına rağmen, tedaviye yeterli yanıt vermeyen, yan etkilerden rahatsızlık duyan veya ED için kalıcı çözüm isteyen hastalarda PPI uygulanmalıdır.

Penil Protez Tipleri

ED'yi düzeltmek amacıyla penise ilk yapay cihazın yerleştirilmesi işlemi 1936'da Bogaras tarafından bir abdominal pedikül greftini tüp şeklinde kullanarak ampute penisi rekonstrükte etmesiyle gerçekleştirilmiştir. Günümüzde şişirilebilir (ŞPP) ve bükülebilir (BPP) olmak üzere iki tip penis protezi mevcuttur. Gelişmiş ülkelerde ŞPP'ler daha sıklıkta kullanılmaktadır (on iki kat daha fazla). BPP'ler genellikle silikon veya poliüretran bir kılıfla birlikte bir çift spiral tel çekirdekten oluşurlar. Tel yerine merkezi bir yayla bir arada tutulabilen eklemli polietilen segmentleri (toplar ve soket eklemler) olan ve mekanik cihaz olarak sınıflandırılan AMS Spectra™ gibi modelleri de vardır. Bu tasarım, kullanılmadığında protezin



Şekil 1. Bükülebilir Penis Protezi Tipleri.

gizli kalmasını sağlar. Coloplast Genesis™ ise antibiyotik salınımı sağlayan hidrofilik bir kaplamaya sahiptir **(Şekil 1)**. Dünyada kullanılan başka semirijit protezlerde mevcuttur (Jonas ESKA-Almanya, Virilis-İtalya, Silimed-Brezilya, HR-Brezilya, Shah-Hindistan, Promedon-Arjantin).

BPP'ler çeşitli uzunluk ve çapa sahip olabilirler ancak silindirlerin ucuna eklenen uzatıcılar ile boyutları değiştirilebilir. ŞPP'lere göre daha ucuzdurlar ve infrapubik veya penoskrotal insizyonla daha kolay bir teknikle uygulanabilirler. El becerisi kısıtlı veya kas hastalığı olan hastalarda uygun tercihlerdir. Devamlı sert olduklarından gizlenmesi zor olabilir, ürolojik transuretral işlemleri zorlaştırabilir ve uzun dönemde penis derisinde deformasyon ve incelmeye neden olabilirler.

ŞPP'ler normal ereksiyonu taklit etmek üzere geliştirilmiştir ve yakın zamandaki çoğu araştırma ve gelişmeler bu tip protezler üzerinde yoğunlaşmıştır. Skrotuma yerleştirilen bir pompaya bağlanan, korpus kavernozuma yerleştirilen bir çift silindirden oluşurlar. Pompa birkaç kez sıkılıp serbest bırakıldığında, fizyolojik ereksiyon sırasında korpus kavernozumda kan göllenmesini taklit eden şekilde, silindirler steril salin ile dolarlar. Mevcut iki tip şişirilebilir cihaz vardır: iki parçalı ve üç parçalı protezler; aralarındaki fark, flask durumda izotonik sıvısının depolandığı kompartmandır. İki parçalı cihazlar, her bir silindirin sonunda veya pompaya eklenen küçük bir rezervuara sahipken, üç parçalı protezlerin "üçüncü" parçası, genellikle prevezikal veya peritoneal boşluğa yerleştirilen pompaya bağlanan daha büyük rezervuarlarıdır. Bu nedenle, bunlarla elde edilen rijidite ve genişlik, flask ve erekte durumlarda penisin görüntüsündeki fark gibi daha iyidir. Dünyada en sık uygulanan iki ŞPP üreticisi vardır: Coloplast (Minneapolis, MN) ve American Medical Systems (AMS) (Boston Scientific) (Minnetonka, MN). AMS Ambicor™, bir çift silindir ve silikon elastomerlerden oluşan bir pompadan oluşan, iki parçalı, önceden doldurul-

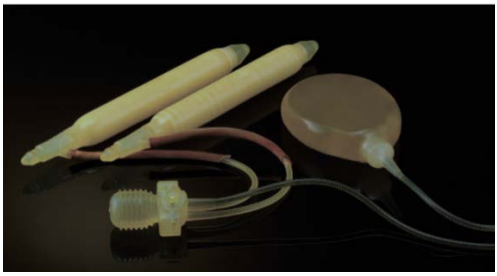
Tablo 2. Kullanımdaki (FDA onaylı) penis protezi modelleri

	Şişirilebilir protezler	
Semi-rigit protezler	**2 parçalı**	**3 parçalı**
AMS Tactra™ (Boston Scientific)	AMS Ambicor™ (Boston Scientific)	Titan™ (Coloplast)
Genesis™ (Coloplast)		Titan OTR NB™ (Coloplast)
Tube™ (Promedon)		Titan Zero Degree™ (Coloplast)
ZSI 100™ (Zephyr)		AMS 700™ Serisi (CX, LGX, CXR) (Boston Scientific)
Virilis II™ (Subrinil)		ZSI 475™ (Zephyr)

muş ve bağlanmış bir ŞPP'dir. Silindirler ve pompa, üretim aşaması sırasında önceden bağlanmıştır ve sistem steril izotonik ile doldurulmuştur. Birkaç sıkmadan sonra pompa her bir silindirin sonunda yerleşen küçük rezervuarlardan silindir gövdelerine solüsyonun transferini sağlayarak ereksiyonu sağlar **(Tablo 2)**.

AMS tarafından üretilen üç parçalı ŞPP olan AMS 700™ serisinin üç tipi vardır: AMS 700™ LGX, AMS 700™ CX ve AMS 700™ CXR. CXR'in daha dar bir tabanı vardır ve CX'e göre daha kısa parçalara sahiptir ve her ikisi de içte elastik silikon, orta tabakada sentetik dokuma likra ve dış tabakada silikon olmak üzere üç tabakalı bir dizayna sahiptir. İç tabaka, rijiditeyi sağlamak üzere sıvıyla dolar, orta tabaka, silindirlerin kontrollü genişlemesine izin verir ve dış tabaka protez etrafında kapsül oluşmasını sağlar. CX ve CXR'de orta tabaka, uzunlamasına değil enine genişlemeye olanak sağlayacak şekilde tek yönlü dokunmuştur. AMS 700™ CX, tüm hasta gruplarında tatminkâr sonuçlar sağlasa da CXR, daha dar silindirlerinden dolayı, korpus kavernozumun ancak 10 mm'ye kadar dilatasyonu yapılabilen, korpus kavernozumunda ciddi skarı olan hastalar (ör, daha önce enfekte olan bir protezin çıkarılmasından sonra reimplant, yaygın Peyronie hastalığı, priapizm sonrası) için daha uygundur. AMS 700™ LGX'in dakron-likra yapıdaki orta tabakası, hastanın anatomisine bağlı olarak, silindirlerin hem enine hem de boyuna %20'ye kadar genişlemesine olanak sağlayan iki yönlü bir dokumaya sahiptir. Bununla birlikte, LGX modeli, bu protezle sağlanandan daha fazla sertliğe ihtiyaç duyulduğu için Peyronie hastalığı bulunanlar için uygun değildir. AMS 700™ penil protez serileri implant işlemini kolaylaştırmak için önceden bağlanmış silindir ve pompalar, dayanıklılığı artırmak için Conceal™ düşük profilli perilen rezervuar kaplaması, hastalar için en uygun boyutu sağlayan 0.5 ile 7.5 cm arasında değişen 0.5 cm'lik Snap-Fit™ arka tip genişleticiler, kolay şişirmeyi sağlayan tek dokunuşlu MS (bir kere sıkmalı) pompa ve kendinden şişmeyi engelleyen kilit valfi gibi başka dizayn iyileştirmelerini de içerir.

Bu protez sınıfı ayrıca bir antibiyotik tedavisi olan InhibiZone™ özelliğe sahiptir **(Şekil 2)**. Bunlar, piyasadaki antibiyotik kaplı tek ŞPP'lerdir. Bu cihazların yüzeyi, özellikle Stafilokokus epidermidis ve Stafilokokus aureus olmak üzere, cerrahi sonrası bakteriyel çoğalmayı önlemek için, protezin



Şekil 2. AMS700 Inhibizone

dokuya bitişik kısmında uygun dozlarda rifampisin ve minosiklin içerirler. Her iki ilaçta yüksek oranda dokulara nüfuz eder ve rifampisin ve minosiklin düzeyi, sırasıyla bir ve yedi gün sonra azalır.

Coloplast tarafından üretilen üç parçalı ŞPP, Titan™ olarak adlandırılır ve üç versiyonu vardır [Titan™, Titan OTR NB™ (One-Touch-Release Narrow Base), ve Titan Zero Degree]. Yukarıda belirtilen AMS700 ile benzer tasarıma sahiptirler fakat bazı farklılıkları vardır. İlk olarak Coloplast implantlar, silikonla kıyaslandığında daha fazla aşınma direncine ve gerilim gücüne sahip Bioflex™ adında inert bir aromatik poliüretan polimerden yapılmıştır. Titan'ın rezervuarı, önceki versiyona göre yerleştirilmesi daha kolay olan bir yonca yaprağı konfigürasyonuna sahiptir. Titan OTR NB özellikle fibrotik korpus kavernozaya sahip hastalarda uygundur. Titan Zero Degree'de giriş borusu, yerleştirilmeyi daha kolay hale getirecek şekilde silindirden sıfır derece açıyla çıkar ve pompaya önceden bağlanmış olan silindirler dar tabanlı bir şekildedir. Ayrıca, Coloplast'ın cihazları AMS'ye göre penil protez enfeksiyonlarını azaltmak için kullanılan yöntem bakımından farklıdır. Antibiyotik karışımının yerine Coloplast protezleri artmış kayganlık sayesinde in vitro bakteri adheransını azalttığı gösterilen yoğun hidrofilik bir kaplamaya sahiptir. Bu kaplama antibiyotikleri solüsyondan emerek çevre dokulara 72 saate kadar salgılayabilme özelliğine sahiptir.

Hasta ve implant seçimi

Penil protezlerin cerrahi implantasyonunun, diğer tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu durumlarda veya diğer tedaviler için kontrendikasyon olduğu durumlarda uygulanır.

Penil implant için uygun olan hastalar, tam bir sistemik medikal, psikolojik ve seksüel anamnezle değerlendirilmelidir. Kendisi ve mümkünse partneri, mevcut protez tipleri, yönetimleri ve maliyetleri; enfeksiyon ve erozyon ihtimali ve sonuçları, mekanik arıza ve gerekebilecek reoperasyonlar; penil kısalmaya da neden olabilecek normal, flask ve erekte penisteki değişiklikler ve silindirlerin olduğu yerde artan skar dokusuna bağlı cihazın çıkarılması durumunda uygulanabilecek diğer tedavi yöntemleri konusunda bilgilendirilmelidir. Hastanın, penil proteziyle ilgili gerçekçi beklentiler içinde olması çok önemlidir, penis duyusu, cinsel istek ve ejakülasyon, prosedür sonrası en az değişen unsurlar olmakla birlikte, tam potent olduğu zaman post-implant penis boyu, doğal ereksiyon durumuna göre biraz daha kısa olabilir. Ayrıca, fizyolojik ereksiyonun aksine, prostetik ereksiyon, glansın boyutunda artışa neden olmayacaktır. Özellikle üç parçalı protezlerle penis çapı, doğal ereksiyona göre daha fazla olabilir ve hastaya, kadında maksimum cinsel tatminden sorumlu olan penil rijiditenin uzunluktan çok çapla ilişkili olduğu anlatılmalıdır. Postoperatif dönemde hastalar penis uzunluğundan

yakınırsa, protezin günlük şişirilmesinin korporal dilatasyon sağlayabileceği ve sonrasında daha uzun silindirlerle cerrahi olarak değişim yapılabileceği söylenebilir. PPI için aday olan birisinin, genel sağlık durumunun iyi olması, psikolojik açıdan stabil ve ayrıntılı bilgilendirilmiş olması gereklidir. Hastaların durumlarını tıbben iyi değerlendirmek için, intrakavernozal enjeksiyon stimulasyon testi, intrakorporal farmakolojik ajan enjeksiyonuyla birlikte penil renkli Doppler sonografi, ED şiddetini objektif olarak ölçmek için uyarlanmış sorgulama formları ve postoperatif sonucu değerlendirmek için IIEF ve EDITS (Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction) gibi formlar gibi araçlar mevcuttur.

Protez cerrahisi, cihaz yüzeyinde bakteriyel ekim ve sonunda çıkartılmasına neden olabilecek sistemik, kutanöz veya idrar yolu enfeksiyonu (İYE) varlığında yapılmamalıdır. Tüm hastalarda preoperatif idrar kültürü yapılmalı ve İYE, genital bölgede lezyonlar ve diğer lokal veya sistemik enfeksiyonlar saptanan hastalarda, cerrahi, bu patolojiler tedavi edilene kadar ertelenmelidir. Diabetes mellitus, yalnızca tedavisinde penil implant gereken ciddi ED'ye neden olan bir risk faktörü değil, aynı zamanda enfeksiyon gelişimi için de bir risk faktörüdür.

Penil protez için uygun hasta seçiminden sonra, cerrahi implantasyondan önceki son adım hasta için en uygun cihazın hangisi olduğuna karar vermektir. Bu, genellikle klinisyen ve hastanın birlikte verdiği bir karardır ve genellikle cerrahın tecrübesi, hastanın vücut yapısı, ek hastalıkları (ör, Peyronie hastalığı, spinal kord hasarı), hastanın el becerisi ve toplam maliyete bağlıdır. Çoğu endüstrileşmiş ülkede üç parçalı ŞPP'ler "altın standart" olarak kabul edilmektedir, Birleşik Devletler 'de tüm implantların %70'ini oluşturmaktadır, geriye kalan %20'si iki parçalı (Ambicor^{TM}) ve %10'u semirijid implantlardır.

Sistektomi sonrası neobladder veya böbrek nakli olan kompleks anatomik durumu olan hastalarda, cerrah üç parçalı protezdense iki parçalı protezi tercih edebilir veya rezervuarı, Retzius boşluğu yerine alternatif bir yere yerleştirebilir. Günümüzde prostat kanseri tedavisinde laparoskopik ve robotyardımlı radikal prostatektomi (RYRP) uygulamalarının sıklığı artmaktadır. Özellikle RYRP sonrasında meydana gelen anatomik değişiklikler, rezervuar yerleştirilmesini etkileyebilir ve rezervuar kaynaklı komplikasyonların artmasına neden olabilir. Retzius boşluğunun anatomisindeki değişiklik nedeniyle, daha fazla hastada rezervuarı alternatif lokalizasyonlara yerleştirmek gerekebilir (ör, tranvers fasya önüne ve abdominal kasların arkasına).

Hastanın, şişirilebilir cihazları kullanmaya engel bir mental durumu veya elini kullanmayla ilgili problemi varsa veya hastanın partneri, pompayı manipüle edemeyecekse, BPP, uygun bir seçenek olabilir. Spinal kord hasarı olan hastaların, kutanöz hissiyatları olmadığı için BPP erozyonuna daha duyarlı olması nedeniyle, bazı ürologlar, idrar drenajı için yalnızca kondom kateter kullandıkları durumlarda dahi, şişirilebilir implantları önermektedir. Korpus kavernozumu fibrotik olan hastalarda, üç parçalı protez seçilecekse, AMS 700^{TM} CXR veya dar tabanlı Titan OTR^{TM} (narrow base) cihazları kullanılmalıdır. Buna karşın, Peyronie hastalığı olanlarda, AMS 700^{TM} LGX'den kaçınılmalıdır.

Preoperatif Önemli Noktalar

Hastalara, cerrahiden birkaç gün öncesinden anti-bakteriyel sabunlarla duş almaları önerilir ve hastalar, hastane kontaminasyonundan bakterilerle karşılaşma risklerini minimalize etmek için operasyondan önceki akşam veya operasyon sabahı hastaneye yatırılmalıdır. Cerrahi sırasında idrar sedimenti normal ve idrar kültürü negatif olmalıdır ancak, Kuzey Amerika Seksüel Tıp Derneği üyelerinin %40'ının ve Uluslararası Seksüel Tıp Derneği üyelerinin %50'sinin rutin idrar kültürü yapmadığı bildirilmiştir. Operasyon sahasının cerrahiden hemen önce traş edilmesi önerilir, erken yapılırsa ciltteki küçük kesiler enfekte olabilir. Ardından, cilt, iyodopovidon veya klorheksidin preparatlarıyla (scrub yapılmalıdır) ovalanmalıdır. Gram-pozitif ve negatif bakterilerin her ikisine de etkili geniş spektrumlu antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır. Cerrahi sırasında yeterli serum konsantrasyonunu sağlamak için ilk antibiyotik dozu cilt insizyonundan en az 1 saat önce verilmelidir. Öte yandan, hangi antibiyotik rejiminin kullanılacağı konusunda bir uzlaşı yoktur. En sık izole edilen suşlar, stafilokok grubu ve enterik bakterilerdir, sıklıkla kullanılan antibiyotik rejimleri, işlemden bir gün önce, oral florokinolonla birlikte veya yalnız uygulanan, intravenöz vankomisin ve gentamisin, vankomisin ve rifampisin veya sefalosporin ve gentamisindir. Son dönemde antifungal tedavininde protez cerrahisi öncesi profilakside eklenmesi gerektiği bildirilmiştir.

Penil İmplant Teknikleri

PPI sıklıkla genel, spinal veya epidural anesteziyle gerçekleştirilir fakat, abdominal bir manipülasyon (ör, rezervuar için) gerektirmeyen BPP'ler için pudental blokla veya bloksuz, penil blok kullanılarak yapılan lokal anestezi de uygundur. BPP ve ŞPP subkoronal, infrapubik veya penoskrotal bir insizyonla yerleştirilebilir. İnsizyon tipi hastanın anatomisi, cerrahi öykü ve cerrahın tecrübesine göre yapılır. Trost ve ark, 256 ŞPP uygulanan hastanın intraoperatif verilerini analiz etmişler ve en sık penoskrotal yaklaşımın gerçekleştirildiğini (vakaların %80'i) saptamışlardır. Bu çalışmada, penoskrotal yaklaşımın, infrapubik yaklaşıma göre, daha uzun total protez boyu (22,3 cm vs. 20,6 cm, $p<0.0001$), daha fazla proksimal dilatasyon (10,1 cm vs. 8,6 cm, $p<0.0001$), daha uzun eklentiler (1,9 cm vs. 1,2 cm, $p<0.0001$) ve daha fazla rezervuar hacmine (79 cc vs. 71 cc, $p=0.0003$) neden olduğu ancak, Retzius boşluğuna rezervuarı yerleştirmede fark olmadığı gösterilmiştir. Transvers penoskrotal yaklaşımda, mesaneyi boşaltmak ve uretrayı ortaya koymak için uretral kateterizasyon uygulanabilir. Mesaneyi boşaltma daha iyi eksposür sağlar, dorsal sinir hasarını önler, pompayı direkt görüş altında yerleştirmeye olanak tanır ve proksimal dilatasyonun daha fazla olmasını sağlayabilir. Öte yandan, bu yaklaşımda, rezervuar, retropubik boşluğa kısmen körlemesine yerleştirilir ve bu durum, majör pelvik cerrahi öyküsü olan hastalarda mümkün olmayabilir. Ayrıca, infrapubik yaklaşım, rezervuarı direkt görüş altında yerleştirme avantajına sahiptir fakat, pompanın yerleştirilmesi daha zor olabilir ve dorsal sinir hasarı riski daha yüksektir. Yapılan sistematik derlemeler insizyon çeşidinin hastalarda cerrahi başarı ve komplikasyon oranı bakımından fark olmadığını göstermiştir.

Postoperatif Yönetim

Hastaların çoğu, işlemden bir gün sonra taburcu edilir ve bir miktar skrotal ekimoz ve ödem olabileceği ve skrotal hematom olursa, operasyon gerekmeden genellikle kendiliğinden gerileyeceği konusunda bilgilendirilmelidir. Ağrı, genellikle prostetik komponenti olmayan diğer genital işlemlerden daha fazladır. ŞPP olan hastalara, lokal ağrıları izin verir vermez, implantı aktive ve deaktive etmeleri önerilmelidir. İlk kontrol 7-10 gün sonra, ikinci kontrol ise, cinsel aktiviteye izin verilen süre olan 6 hafta sonra olmalıdır. IIEF ve EDITS gibi valide enstrümanlar, sonuçları objektif olarak değerlendirmek için kullanılabilir. Cinsel aktivite sırasında glansın genişlememesinden yakınan hastalara, oral PDE5i veya intrauretral alprostadil, yardımcı tedaviler olarak önerilebilir.

Komplikasyonlar

İntraoperatif komplikasyonlar, primer bir yaklaşımla veya protez enfeksiyonunu önlemek için işlemin sonlandırılmasıyla yönetilebilen korpus kavernozumun dilatasyonu sırasında tunika albugineanın proksimal ve distal perforasyonu; primer uretral onarım ve suprapubik sistostomi ile yönetilebilen uretra hasarı ve mesane hasarıdır. Distal erozyon-ekstrüsyon (%1-6), glans iskemi-nekrozu (<%1,5), "S-şekilli" penis deformitesi ve süpersonik uçak (concord) deformitesi postoperatif komplikasyonları oluşturur. Ancak en fazla tekrar operasyon gerektiren komplikasyonlar, enfeksiyon ve mekanik disfonksiyondur.

Geçmişte ŞPP'ler için yüksek oranda mekanik disfonksiyon oranları olsa da yapılan teknik modifikasyonlar sonrasında mekanik arıza oranları 5 yılda %5'in altına inmiştir. Bazı çalışmalarda, üç parçalı protezler için 5, 10 ve 15 yılda genel mekanik sağkalım, sırasıyla %81-94, 68-89 ve 57-76 oranlarındadır. Rezervuar kilit valf sistemi ile geçmişte %11 olan parsiyel spontan inflasyon (oto-inflasyon) oranını, %1,3'e geriletmiştir. Cerrahiden sonra ŞPP'de mekanik arıza meydana gelirse, ilk yıldan sonra tüm cihaz parçalarını değiştirmek gerekmektedir. Sık mekanik arızalar, tüp fraktürü, silindir veya rezervuar kaçağı, silindir anevrizması veya konektör bozulmasıdır.

Protez cerrahisiyle ilgili en önemli postoperatif komplikasyon, periprostetik enfeksiyondur. Penil protez etrafındaki enfeksiyon, nadiren hastalarda ciddi sistemik enfeksiyona neden olur fakat enfeksiyonun yok edilmesi genellikle cihazın tamamen çıkarılmasını gerektirir. Düşük riskli hastalarda, dikkatli cerrahi teknikle birlikte gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı uygun antibiyotik profilaksisi, primer implantasyonda enfeksiyon riskini %2-3'e düşürür. Enfeksiyon oranı, antibiyotik kaplı bir protez (AMS InhibiZone^{TM}) veya hidrofilik kaplı protez (Coloplast Titan^{TM}) yerleştirilmesiyle daha da azaltılabilir ve %0,46 gibi düşük oranlar bildirilmiştir. Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada nazal staphylococcus aureus kolonizasyonu olan hastaların ameliyattan önce tespitinin ve mupirosin veya klorheksidin ile tedavisinin, ameliyat sonrası cerrahi alan enfeksiyonu insidansını %4,4'ten %0,9'a düşürdüğü gösterilmiştir. Protez enfeksiyonu için risk faktörleri, revizyon cerrahisi, konak savunmasında bozulma (spinal kord hasarı, diabet, immunosupresyon) ve penil korporal fibrozisdir. Enfeksiyon durumun-

da, protezin tamamen çıkartılması yerine bir kurtarma protokolü denenebilir. Brant ve Mulcahy tarafından 1996'da tarif edilen teknikte enfekte implant çıkartılır, implant boşlukları antiseptik solüsyonuyla bolca yıkanır ve yeni bir protez yerleştirilir. Bu prosedürle yapılan güncel serilerde %84'e varan başarı oranı bildirilmiştir.

Semirijit ve şişirilebilir penil protezlerin enfektif ve nonenfektif re-operasyon oranları benzerdir. Enfeksiyona bağlı protezin çıkartılmasından sonra, ciddi korporal fibrozis, dilatasyonu oldukça zorlaştırabilir ve özel teknik ve aletler kullanmayı gerektirebilir. Genel olarak vakaların %93'ü başarıyla revize edilmektedir ve penil protez fonksiyonu yeniden kazanılmaktadır.

Penil Protez Cerrahisi Sonuçları

Uyarlanmış IIEF, EDITS ve diğer yaşam kalitesi sorgu formlarının sonuçlarına göre (ör, Penil Protezle Yaşam Kalitesi ve Cinsellik) ED için tedavi opsiyonları arasında, protez implantasyonları, en yüksek tatmin oranlarından birisine sahiptir (>%92). Hızlı ereksiyon gerçekleştirme kabiliyeti ve süreğen mükemmel rijidite, bu yüksek tatmin oranına katkı sağlayan iki ana faktördür. Mulhall ve arkadaşları, ŞPP implantasyonu sonrasında 3 aylık aralıklarla IIEF ve EDITS'i kullanmıştır. IIEF ve EDITS skorlarında cerrahi sonrasında devamlı bir artış ve 9-12 ay sonrasında stabilizasyon mevcuttur. Cerrahiden 1 ay sonra, ereksiyon, ejakülasyon, orgazm ve genel cinsel tatmini de içeren tüm değişkenler, bazal değerlere göre iyileşmiştir. Hastalar, cerrahiden sonraki 9-12 aylarda en üst düzey memnuniyete ulaşacakları konusunda bilgilendirilmelidir. Memnuniyetle ilişkili faktörler, düşük preoperatif beklentilerin olması, kadın partnerin cinsel fonksiyonun iyi olması, BMI'in 30'dan az olması, Peyronie hastalığı veya geçirilmiş prostatektomi olmaması olarak sıralanabilir. Memnuniyetsizliğin belirleyicileri ise, penis uzunluğunda azalma (gerçek kısalma veya algılama), glanüler genişlemenin azalması, erektil ve ejakülatuar hissiyatın bozulması, ağrı, kötü kozmetik sonuç, cihaz fonksiyonunun azalması, partner memnuniyetsizliği, doğal olmayan ereksiyon hissi ve komplikasyonlardır. Ayrıca obsesif-kompülsif eğilimleri olan, gerçek dışı beklentileri olan, revizyon cerrahisi geçiren, önceki cinsel fonksiyonlarını ve medikal durumlarını görmezden gelen ve başka psikiyatrik hastalıkları olan hastalarda memnuniyetsizlik yüksek bulunmuştur.

ÖZEL HASTA GRUPLARINDA PROTEZ CERRAHİSİ

Peyronie Hastalığı

Peyronie hastalığı olan ve medikal tedavi seçeneklerine yanıt vermeyen erektil disfonksiyonu olan erkeklerde (5 fosfodiesteraz inhibitörleri, intrakavernozal enjeksiyonlar) %72 ila %100 hasta memnuniyeti sağlayan PPI tek başına veya diğer rekonstrüktif tekniklerle birlikte uygulanır. Kurvatur ameliyat öncesi 45°- 60°'yi geçiyorsa, PPI ile birlikte tamamlayıcı rekonstrüktif cerrahi gereksinimi %75–100'e kadar çıkmaktadır. PPI sonrası 30 dereceden daha düşük rezidüel kurvaturu olan hastalarda ek rekonstrüktif yönteme gerek yoktur, çünkü implante edilen protezin zaman içinde genişletici etkisi olduğu ve eğriliği düzelttiği gösterilmiştir.

Ancak PPI sonrası 30 dereceden fazla rezidüel kurvaturu olan hastalarda manuel modelleme, plikasyon, Nesbit gibi kısaltma teknikleri veya uzatma teknikleri (greftli veya greftsiz insizyon) uygulanmalıdır. Manuel modelleme, penisin eğriliğin ters yönünde manuel olarak bükülmesi ve PPI'den hemen sonra 60-90 saniye tutulması esasına dayanan bir yöntemdir. Modelleme yönteminin kanıt düzeyi düşük olsa da %35 ile %100 arasında başarı oranı bildirilmiştir. Son zamanlarda, evde modelleme olarak tanımlanan yeni bir yöntemin, PPI sonrası yaklaşık 30 derecelik rezidüel kurvaturu olan hastaların %94'ünde eğriliğin düzeltilmesini sağladığı bildirilmiştir. Bu yöntemde altı ay boyunca günde üç kez 20 dakikalık döngülerde 30 saniyelik manuel modelleme yapılması önerilir. Peyronie hastalığı ve erektil disfonksiyonu olan hastalarda kullanılacak teknik, penis uzunluğu, derecesi ve rezidüel kurvaturun yönüne göre sınıflandırılır. Penis boyu yeterli olan hastalarda %100'e varan başarı oranı ile kısaltma teknikleri kullanılabilir (plikasyon, Nesbit, Yachia). Ancak penis boyu kısa, kurvatur derecesi yüksek, ventral veya ventrolateral kurvaturu olan ve kum saati deformitesi, çentik ve girinti gibi kompleks deformiteleri olan hastalarda greftli veya greftsiz insizyon gibi uzatma teknikleri daha uygundur. Greftleme yapılmadan plak insiyonu yapılan hastalarda memnuniyet oranı %94 ile %100 olarak bildirilmiştir. Insizyon sonrası tunikal defektin iki cm'den fazla olduğu durumlarda sikatrisyel kontraktür ve protez herniasyonunu önlemek için greftleme yapılmalıdır. Literatürde bugüne kadar birçok farklı greft materyali kullanan çalışmalar mevcuttur. Tüm greftler yapılarına göre otolog greftler (rectus fascia, dura, fascia lata), allogreftler (bovine pericardium, TachoSil, Nu-Knitl, Evarrest, domuz ince bağırsak submukozası) ve sentetik greftler (Politetrafloroetilen, Teflon, Dacron, Goretex, InteXen). PPI sonrası insizyon ve greftleme ile %80-100 eğriliğin düzeldiği ve hasta memnuniyet oranı bildirilmiştir. Peyronie hastalığı ve erektil disfonksiyonu olan hastalarda PPI, yüksek düzeyde fonksiyonel ve anatomik başarı sağlar ve minimum komplikasyon riski ile ilişkilidir.

Priapizm

Tedaviye dirençli akut iskemik priapizm veya 48 saatten uzun süren priapizm epizodları uzun vadede muhtemel önemli penil deformite ile birlikte tam ED ile sonuçlanır. Bu durumlarda acil penil protez cerrahisi önerilmektedir. Hangi tip implantın yerleştirileceğine ilişkin karar, hastanın uygunluğuna, cerrahın deneyimine ve ekipmanın bulunabilirliğine ve maliyetine bağlıdır. BPP'nin ve ŞPP'nin etkinlik ve komplikasyon oranlarını karşılaştıran randomize bir çalışma yoktur. Korporal fibrozisin oluşması durumunda geç protez cerrahisinin zorluk ve komplikasyonlarından kaçınmak için BPP'in ilk üç hafta içerisinde implantasyonu tavsiye edilir. Erken cerrahi ayrıca penis uzunluğunu ve çapını koruma ile kavernozal fibrozis nedeniyle oluşabilecek penil deformite riskini önlemektedir. Protez, daha sonraki bir tarihte şişirilebilir bir protezle değiştirilebilir, bu da implant silindirlerinin büyütülmesine olanak sağlayabilir. Şant ameliyatı yapılmışsa, ödemin, yara iyileşmesinin ve protez enfeksiyonu riskinin azaltılmasına izin vermek için PPI birkaç hafta ertelenebilir. Priapizm hastalarında primer vakalara

göre daha yüksek enfeksiyon oranı olmasına rağmen, işlem öncesi danışmanlık verilen hastalarda hemen ŞPP implantasyonu yapılabilir. ŞPP'nin kullanıldığı hastalarda uygun olmayan fibröz kapsül oluşumu, penil kurvaturu ve penis kısalmasını önlemek için hastanın cihazı mümkün olan en kısa zamanda döngüsel olarak şişirmesi gerekmektedir. Komplike deformiteler ile sonuçlanan şiddetli priapizmden sonra cerrahi teknikte değişiklik yapılması gerekebilir. Çoklu korporotomiler, korporal ekskavasyon, optik korporotomi-Shaeer tekniği, Carrion-Rosello kavernotomu, Uramix veya Mooreville kavernotomu ile dilatasyon, skar dokusunun eksizyonu, küçük çaplı protez kullanımı ve greftli rekonstrüksiyon kullanılabilecek teknikler arasında gösterilmektedir. Erken implantasyon, geç yerleştirmeye kıyasla daha düşük enfeksiyon oranı (%6-7'ye karşı %19-30), peniste kısalma (%3'e karşı %40) ve revizyon cerrahisi oranı (%9'a karşı %27) ile ilişkilidir. Erken implantasyon için genel memnuniyet oranı (%96), geç implantasyona (%60) göre daha yüksektir.

Sonuç olarak, penil venöz cerrahi önerilmemelidir. Çok iyi seçilmiş hastalarda ve tecrübeli merkezlerde bile penil revaskülarizasyon prosedürlerinin sonuçları değişkendir ve öngörülebilir özellikte değildir. Erkek ED tedavisinde penil protez cerrahisi güvenli ve kalıcı bir tedavi yöntemidir. Düşük komplikasyon oranları ve yüksek hasta memnuniyeti sağlamak için, uygun hasta seçimi ve bilgilendirme, antimikrobiyal profilaksiye sıkı uyum ve cerrahi tecrübe çok önemlidir.

KAYNAKÇA

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA. 1993;270(1):83-90.
2. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson W, O'muircheartaigh CA, Waite LJ. A study of sexuality and health among older adults in the United States. N Engl J Med. 2007;357(8):762-74.
3. Porst H, Sharlip I. History and epidemiology of male sexual dysfunction. Standard practice in sexual medicine: Blackwell Publishing, Malden, MA; 2006. p. 43-8.
4. Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. J Sex Med. 2010;7(1 Pt 2):445-75.
5. Scott FB, Bradley WE, Timm GW. Management of erectile impotence use of implantable inflatable prosthesis. Urology. 1973;2(1):80-2.
6. Brindley G. Cavernosal alpha-blockade: a new technique for investigating and treating erectile impotence. The British Journal of Psychiatry. 1983;143(4):332-7.
7. Virag R. Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. The Lancet. 1982;320(8304):938.
8. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. N Engl J Med. 1998;338(20):1397-404.
9. Mulhall JP, Bella AJ, Briganti A, McCullough A, Brock G. Erectile function rehabilitation in the radical prostatectomy patient. J Sex Med. 2010;7(4 Pt 2):1687-98.
10. Gontero P, Fontana F, Zitella A, Montorsi F, Frea B. A prospective evaluation of efficacy and compliance with a multistep treatment approach for erectile dysfunction in patients after non-nerve sparing radical prostatectomy. BJU Int. 2005;95(3):359-65.
11. Sohn M, Hatzinger M, Goldstein I, Krishnamurti S. Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. J Sex Med. 2013;10(1):172-9.
12. 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;7(11):3572-88.
13. Fournier Jr G, Juenemann K, Lue Te, Tanagho E. Mechanisms of venous occlusion during canine penile erection: an anatomic demonstration. J urol. 1987;137(1):163-7.
14. Sohn M, Martin-Morales A. Surgical treatment of erectile dysfunction. Standard practice in sexual medicine: Wiley, Hoboken, NJ; 2006. p. 126-48.
15. Hellstrom WJ, Montague DK, Moncada I, Carson C, Minhas S, Faria G, et al. Implants, mechanical devi-

ces, and vascular surgery for erectile dysfunction. J Sex Med. 2010;7(1pt2):501-23.
16. Michal V, Kramar R, Pospichal J, Hejhal L. Direct arterial anastomosis on corpora cavernosa penis in the therapy of erective impotence. Rozhledy v chirurgii: mesicnik Ceskoslovenske chirurgicke spolecnosti. 1973;52(9):587-90.
17. Rogers JH, Karimi H, Kao J, Link D, Javidan J, Yamasaki DS, et al. Internal pudendal artery stenoses and erectile dysfunction: correlation with angiographic coronary artery disease. Catheter Cardiovasc Interv. 2010;76(6):882-7.
18. Chung E, Brock GB. Emerging and novel therapeutic approaches in the treatment of male erectile dysfunction. Curr Urol Rep. 2011;12(6):432-43.
19. Rebonato A, Auci A, Sanguinetti F, Maiettini D, Rossi M, Brunese L, et al. Embolization of the periprostatic venous plexus for erectile dysfunction resulting from venous leakage. J Vasc Interv Radiol. 2014;25(6):866-72.
20. Herwig R, Sansalone S. Venous Leakage Treatment revisited: Pelvic Venoablation using Aetoxysclerol under Air-Block Technique and Valsalva Maneuver. J Sex Med. 2015;12:393.
21. Dicks B, Bastuba M, Goldstein I. Penile revascularization: contemporary update. Asian journal of andrology. 2013;15(1):5.
22. Babaei AR, Safarinejad MR, Kolahi AA. Penile Revascularization for Erectile Dysfunction. Urology journal. 2009;6(1):1-7.
23. Dabaja AA, Teloken P, Mulhall JP. A critical analysis of candidacy for penile revascularization. J Sex Med. 2014;11(9):2327-32.
24. Munarriz R. Penile microvascular arterial bypass surgery: indications, outcomes, and complications. The Scientific World Journal. 2010;10:1556-65.
25. Lizza E, Zorgniotti A. Experience with the long-term effect of microsurgical penile revascularization. Int J Impot Res. 1994;6(3):145-52.
26. Montague DK, Jarow JP, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, et al. The management of erectile dysfunction: An AUA update. J urol. 20. 2005;174(1):230-9.
27. Bertero EB, Antunes DL. Surgical treatment of erectile dysfunction. Sexual Medicine Reviews. 2015;3(4):316-27.
28. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. Eur Urol. 2010;57(5):804-14.
29. 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;49(6):822-30.
30. Kawanishi Y, Kimura K, Nakanishi R, Kojima K, Numata A. Penile revascularization surgery for arteriogenic erectile dysfunction: the long-term efficacy rate calculated by survival analysis. BJU Int. 2004;94(3):361-8.
31. Munarriz R, Uberoi J, Fantini G, Martinez D, Lee C. Microvascular arterial bypass surgery: long-term outcomes using validated instruments. J urol. 2009;182(2):643-8.
32. Babaev A, Jhaveri RR. Angiography and endo vascular revascularization of pudendal artery atherosclerotic disease in patients with medically refractory erectile dysfunction. J Invasive Cardiol. 2012;24(5):236-40.
33. Hellstrom WJ, Montague DK, Moncada I, Carson C, Minhas S, Faria G, et al. Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. J Sex Med. 2010;7(1 Pt 2):501-23.
34. Manning M, Junemann K-p, Scheepe JR, Braun P, Krautschick A, Alken P. Long-term followup and selection criteria for penile revascularization in erectile failure. J urol. 1998;160(5):1680-4.
35. Hellstrom W, Hyun J, Human L, Sanabria J, Bivalacqua T, Leungwattanakij S. Antimicrobial activity of antibiotic-soaked, ResistTM-coated Bioflex®. Int J Impot Res. 2003;15(1):18-21.
36. Montorsi F, Dehò F, Salonia A, Briganti A, Bua L, Fantini GV, et al. Penile implants in the era of oral drug treatment for erectile dysfunction. BJU Int. 2004;94(5):745-51.
37. Tran S-N, Wirth GJ, Mayor G, Rollini C, Bianchi-Demicheli F, Iselin C. Prospective evaluation of early postoperative male and female sexual function after radical prostatectomy with erectile nerves preservation. Int J Impot Res. 2015;27(2):69-74.
38. Esen B, Kahvecioglu S, Atay AE, Ozgen G, Okumus MM, Seyahi N, et al. Evaluation of relationship between sexual functions, depression and quality of life in patients with chronic kidney disease at predialysis stage. Ren Fail. 2015;37(2):262-7.
39. Montague DK. Penile prosthesis implantation in the era of medical treatment for erectile dysfunction. Urol Clin North Am. 2011;38(2):217-25.
40. Montague D, Angermeier K. Future considerations: advances in the surgical management of erectile dysfunction. Int J Impot Res. 2000;12(S4):S140.
41. Hinds PR, Wilson SK, Sadeghi-Nejad H. Dilemmas of inflatable penile prosthesis revision surgery: what practices achieve the best outcomes and the lowest infection rates?(CME). J Sex Med. 2012;9(10):2483.
42. Manning M, Junemann K-p, Scheepe JR, Braun P, Krautschick A, Alken P. Long-term followup and selection criteria for penile revascularization in erectile failure. J urol. 1998;160(5):1680-4.
43. Antonini G, Busetto GM, De Berardinis E, Giovanno ne R, Vicini P, Del Giudice F, et al. Minimally invasi-

ve infrapubic inflatable penile prosthesis implant for erectile dysfunction: evaluation of efficacy, satisfaction profile and complications. Int J Impot Res. 40. 2016;28(1):4-8.
44. Wilson SK, Delk JR. Inflatable penile implant infection: predisposing factors and treatment suggestions. J urol. 1995;153(3):659-61.
45. Gee WF. A history of surgical treatment of impotence. Urology. 1975;05(3):401-5.
46. Oberlin DT, Matulewicz RS, Bachrach L, Hofer MD, Brannigan RE, Flury SC. National practice patterns of treatment of erectile dysfunction with penile prosthesis implantation. J urol. 2015;193(6):2040-4.
47. Bishop J, Moul J, Sihelnik S, Peppas D, Gormley T, McLeod D. Use of glycosylated hemoglobin to identify diabetics at high risk for penile periprosthetic infections. J urol. 1992;147(2):386-8.
48. Mulcahy JJ, Austoni E, Barada JH, Choi HK, Hellstrom WJ, Krishnamurti S, et al. The penile implant for erectile dysfunction. J Sex Med. 2004;1(1):98.
49. Wilson SK, Cleves M, Delk JR. Long-term results with 109 Hydroflex and Dynaflex penile prostheses: device survival comparison to multicomponent inflatables. J urol. 1996;155(5):1621-3.
50. Dhabuwala C, Sheth S, Zamzow B. Infection rates of rifampin/gentamicin-coated Titan Coloplast penile implants. Comparison with Inhibizone-impregnated AMS penile implants. J Sex Med. 2011 Jan;8(1):315-20. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02068.x. Epub 2010 Oct 12. PMID: 20946163.
51. Wilson SK, Henry GD, Delk JR, Cleves MA. The mentor Alpha 1 penile prosthesis with reservoir lock-out valve: effective prevention of autoinflation with improved capability for ectopic reservoir placement. J urol. 2002;168(4):1475-8.
52. Rossier AB, Fam BA. Indication and results of semirigid penile prostheses in spinal cord injury patients: long-term followup. J Urol. 1984;131(1):59-62.
53. Dos Reis J, Glina S, Da Silva M, Furlan V. Penile prosthesis surgery with the patient under local regional anesthesia. J urol. 1993;150(4):1179-81.
54. Katz DJ, Stember DS, Nelson CJ, Mulhall JP. Perioperative prevention of penile prosthesis infection: practice patterns among surgeons of SMSNA and ISSM. J Sex Med. 2012;9(6):1705-14.
55. Zibari GB, Gadallah MF, Landreneau M, McMillan R, Bridges RM, Costley K, et al. Preoperative vancomycin prophylaxis decreases incidence of postoperative hemodialysis vascular access infections. Am J Kidney Dis. 1997;30(3):343-8.
56. Hill C, Mazas F, Flamant R, Evrard J. Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement report of a multicentre double-blind randomised trial. The Lancet. 1981;317(8224):795-7.
57. Schwartz BF, Swanzy S, Thrasher BJ. A randomized prospective comparison of antibiotic tissue levels in the corpora cavernosa of patients undergoing penile prosthesis implantation using gentamicin plus cefazolin versus an oral fluoroquinolone for prophylaxis. J urol. 1996;156(3):991-4.
58. Wosnitzer MS, Greenfield JM. Antibiotic patterns with inflatable penile prosthesis insertion. J Sex Med. 2011;8(5):1521-8.
59. Eid JF, Wilson SK, Cleves M, Salem EA. Coated implants and "no touch" surgical technique decreases risk of infection in inflatable penile prosthesis implantation to 0.46%. Urology. 2012;79(6):1310-6.
60. Kaufman J. Penile prosthetic surgery under local anesthesia. J urol. 1982;128(6):1190-1.
61. Mulcahy JJ, Austoni E, Barada J, Ki Choi H, Hellstrom W, Krisnamurti S, et al. Implants, mechanical devices and vascular surgery for erectile dysfunction. Sexual medicine: Sexual dysfunctions in men and woman Paris: Health publications. 2004:469-98.
62. Montague D, Angermeir K. Surgical approaches for penile prosthesis implantation: penoscrotal vs inf- rapubic. Int J Impot Res. 2003;15(S5):S134.
63. Trost L, Boonjindasup A, Hellstrom W. Comparison of infrapubic versus transcrotal approaches for inflatable penile prosthesis placement: a multi-institution report. Int J Impot Res. 2015;27(3):86-9.
64. Mulhall J, Jahoda A, Aviv N, Valenzuela R, Parker M. The impact of sildenafil citrate on sexual satisfaction profiles in men with a penile prosthesis in situ. BJU Int. 2004;93(1):97-9.
65. Chew K, Stuckey B. Use of transurethral alprostadil (MUSE)(prostaglandin E1) for glans tumescence in a patient with penile prosthesis. Int J Impot Res. 2000;12(3):195-6.
66. Anele UA, Le BV, Burnett AL. Suprapubic cystostomy for the management of urethral injuries during penile prosthesis implantation. Sexual medicine. 2014;2(4):178-81.
67. Tran CN, Boncher N, Montague DK, Angermeier KW. Erosion of inflatable penile prosthesis reservoir into neobladder. J Sex Med. 2013;10(9):2343-6.
68. Eldefrawy A, Kava BR. An unusual complication during inflatable penile prosthesis implantation. Urology. 2010;76(4):847.
69. Mulhall JP, Kim FJ. Reconstructing penile supersonic transporter (SST) deformity using glanulopexy (glans fixation). Urology. 2001;57(6):1160-2.
70. Karpman E, Henry G. Capsular Contraction with S-Shaped Deformity of Nonlength-Expanding Inflatable Penile Prosthesis Cylinders: Management and Prevention Strategies. Sexual medicine. 2013;1(2):95-8.
71. Carson CC, Mulcahy JJ, Govier FE, Group ACS. Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 700CX inflatable penile prosthesis: results of a long-term multicenter study. J urol. 2000;164(2):376-

80.
72. Wilson SK, Cleves MA, Delk JR. Comparison Of Mechanical Reliability Of Original And En- han- ced Mentor* Alpha I Penile Prosthesis. J urol. 1999;162(3):715-8.
73. 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;10(3):353-66.
74. Garber BB, Khurgin JL, Stember DS, Perito PE. Pseudo-malfunction of the Coloplast Titan inflatable penile prosthesis one-touch release pump. Urology. 2014;84(4):857-9.
75. Carson CC. Efficacy of antibiotic impregnation of inflatable penile prostheses in decreasing infection in original implants. J urol. 2004;171(4):1611-4.
76. Wolter CE, Hellstrom WJ. The hydrophilic-coated inflatable penile prosthesis: 1-year experience. J Sex Med. 2004;1(2):221-4.
77. Carson CC, Mulcahy JJ, Harsch MR. Long-term infection outcomes after original antibiotic impregnated inflatable penile prosthesis implants: up to 7.7 years of followup. J urol. 2011;185(2):614-8.
78. Serefoglu EC, Mandava SH, Gokce A, Chouhan JD, Wilson SK, Hellstrom WJ. Long-term revision rate due to infection in hydrophilic-coated inflatable penile prostheses: 11-year follow-up. J Sex Med. 2012;9(8):2182-6.
79. Mulcahy JJ. Current approach to the treatment of penile implant infections. Ther Adv Urol. 2010;2(2):69-75.
80. Swords K, Martinez DR, Lockhart JL, Carrion R. A preliminary report on the usage of an intracorporal antibiotic cast with synthetic high purity CaSO4 for the treatment of infected penile implant. J Sex Med. 2013;10(4):1162-9.
81. Grewal S, Vetter J, Brandes SB, Strope SA. A population-based analysis of contemporary rates of reoperation for penile prosthesis procedures. Uro- logy. 2014;84(1):112-6.
82. Wilson SK. Reimplantation of inflatable penile prosthesis into scarred corporeal bodies. Int J Impot Res. 2003;15 Suppl 5:S125-8.
83. Caraceni E, Utizi L. A Questionnaire for the Evaluation of Quality of Life after Penile Prosthesis Implant: Quality of Life and Sexuality with Penile Prosthesis (QoLSPP). J Sex Med. 2014;11(4):1005-12.
84. Mulhall JP, Ahmed A, Branch J, Parker M. Serial assessment of efficacy and satisfaction profiles following penile prosthesis surgery. J urol. 2003;169(4):1429-33.
85. Trost LW, Baum N, Hellstrom WJ. Managing the difficult penile prosthesis patient. J Sex Med. 2013;10(4):893-907.

Erektil Disfonksiyonda Diğer Tedavi Seçenekleri

Harun ÖZDEMİR, Halil Lütfi CANAT

22 Bölüm

GİRİŞ

Erektil disfonksiyon (ED), tatmin edici cinsel performans için yeterli penis ereksiyonunun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi olarak tanımlanır. Ereksiyon, uygun bir endokrin ortamda, nöral ve vasküler olayların entegrasyonunu içeren kompleks bir fizyolojik süreçtir. Bu nedenle ED; psikolojik, nörolojik ve hormonal etkenlerin de içinde bulunduğu, penil dolaşımın etkilendiği fonksiyonel ve/veya yapısal anormallikler neticesinde oluşmaktadır. ED prevalansının 2025 yılına kadar yaklaşık 322 milyon erkeğe ulaşacağı tahmin edilmektedir ve prevalansın yaşla artış gösterdiği bilinmektedir. 70 yaşın üzerinde prevalansın %50'nin üzerine çıktığı bilinmektedir. Türk Androloji Derneği'nin yaptığı ED prevalans çalışmasında ülkemizde bu oran %33 olarak bildirilmiştir. Tip 2 diabetes mellitus, obezite, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, dislipidemi, sigara kullanımı, sedanter yaşam, depresyon, benign prostat hiperplazisi ve prostat hastalıkları tedavileri (radikal prostatektomi, radyoterapi) gibi komorbid durumların ED için birer risk faktörü olduğu ve bu durumlarda ED prevalansının arttığı gösterilmiştir.

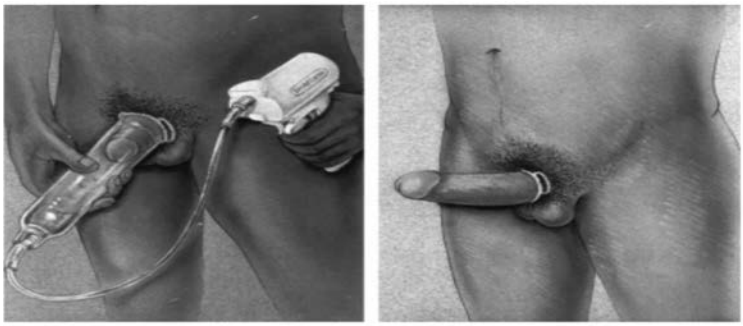
ED'nin tanı ve tedavisinde ayrıntılı bir tıbbi, cinsel ve psikososyal anamnez, ayrıntılı bir fizik muayene ve laboratuvar testleri gereklidir. Bununla birlikte varsa ED'li kişinin partneri ile görüşmek hem anamnezin güvenilir olması hem de tedaviyi planlamada bizlere yardımcı olacaktır. ED tedavisinde öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri gibi düzeltilebilir nedenler ortadan kaldırılmalıdır sonrasında; farmakolojik tedavi, lokal uygulamalar ve cerrahi yaklaşımları içeren aşamalı bir süreç takip edilmelidir.. Bu bölümde; medikal tedaviler, intrakavernozal enjeksiyon ve penil protez implantasyonu dışındaki diğer tedavi yöntemleri olan vakum ereksiyon cihazlarından (Vacuum erection device, VED), düşük yoğunluklu şok dalga tedavisinden (Low Intensity Shockwave Therapy-Lİ ESWT), vasküler cerrahi yöntemlerden, kök hücre tedavilerinden, platelet-rich plasma'dan (PRP) ve fitoterapötik ajanlardan bahsedilecektir.

VAKUM EREKSİYON CİHAZLARI

Erektil fonksiyon bozukluklarının tedavisinde vakum cihazı, Amerikalı Dr. John King'in 1874'te ereksiyonun iyileştirilmesi için vakum pompasını kullanmasıyla ilgi çekmiştir. FDA'den onay alan ilk vakum cihazı Erec-Aid® 1982'de Geddings Osbon tarafından üretilmiştir. Piyasada birçok VED olmasına rağmen sıklıkla Osbon Erec-Aid® ve Osbon Esteem® cihazları kullanılmaktadır.

VED, vakum üreten bir kaynağa (manuel veya pille çalışan pompa) doğrudan veya boru yoluyla bağlanan plastik bir silindir ve penisi çevresinden sıkan plastik ya da silikon halkadan oluşur. Şekil 1'de görüldüğü üzere alt kenarı kayganlaştırıcı jel uygulanarak hava sızdırmaz hale getirilen plastik silindir, ayakta dururken penisin üzerine yerleştirilir. Ardından pubik kemiğe sıkıca bastırıldıktan sonra elle ya da elektronik pompa yardımıyla silindir içerisinde negatif basınç oluşturarak peniste venöz kan birikmesiyle rijit ereksiyon sağlanır. Sonrasında venöz drenaj ve detümesansı önlemek için penis tabanına konstriktör halka yerleştirilir. Konstriktör olarak plastik ya da silikon gibi esnek halkalar kullanmak gerekir. Bazen bir halka yetersizse, ereksiyon sağlamak için iki konstriktör halkasının uygulanması gerekebilir. Konstriktör halka 30 dakikadan fazla uygulanmamalıdır; aksi halde kavernöz dokuda iskemik değişikliklere neden olabilir.

VED'in en büyük avantajlarından biri, hemen hemen tüm ED etiyolojili erkeklerde başarıyla uygulanabilmesidir. Bu nedenle VED, birçok kılavuzda ED hastaları için birinci basamak tedavi seçeneği olarak kabul edilir. Her ED hastasına bir VED önerilebilmesine rağmen, mekanik ED tedavisinin hastalar tarafından kabulü gerçekleşmeyebilmektedir. VED tedavisinin başka bir dezavantajı, ereksiyonların görünüm veya his açısından doğal olmamasıdır. Doğal olarak oluşan ereksiyonlarla karşılaştırıldığında, VED'in neden olduğu ereksiyonlar partnerler tarafından farklı olarak algılanır; çünkü penisin tabanına uygulanan daraltma halkasından dolayı kavernöz cisimlerin proksimal bölümü, ereksiyonda yer almayabilir. Ayrıca VED ereksiyonlu penis daha siyanotik renkli görünür, kavernöz cisimler venöz ve düşük oksijenli kanla dolu olduğu için partner tarafından daha soğuk bir penis hissedilir. Bu durum hem kişiyi hem de partneri rahatsız edebilir, bu nedenle



Şekil 1. Vakum ereksiyon cihazı

partnerin uyumlu ve anlayışlı olması gerekmektedir. ED'nin nedenine bakılmaksızın VED etkinliğinin % 90'a kadar yüksek olduğunu ve memnuniyet oranlarının çok geniş bir aralıkta (% 27 ila % 94) olduğu bildirilmektedir. VED tedavisinin vajinal penetrasyon için yeterli ereksiyon üretmede çok etkili olduğu düşünülmekle birlikte, birçok çift özellikle ilk üç ay içinde tedaviyi bırakmaktadır. Uzun takip sürelerinde bırakma oranları yaklaşık %40-60'ı bulmaktadır. VED tedavisinin hastalar tarafından kabulü Graham ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada tüm tedavi modalitelerinin sunulduğu 1.236 yeni ED hastası arasından sadece %27'si iki haftalık VED denemesi talep ederken hastaların %6'sı VED'e devam etmiştir.

VED kullanımını bırakan hastaların aksine bazı hastalar VED kullanımı ile; ilişki sıklığında, cinsel uyarılmada ve orgazmda önemli bir artış olduğunu bildirilmişlerdir. Dahası, uzun süreli VED kullanımıyla spontan ereksiyonların geri döndüğünü bildiren çalışmalar da mevcuttur.

VED tedavisi; hastanın başka bir monoterapiden memnun olmadığı durumlarda PDE5 inhibitörleri, transuretral veya intrakavernozal enjeksiyon tedavileriyle kombine halde uygulanılabilir. Yapılan bir çalışmada; farmakoterapiye yanıt vermeyen hastalarda VED'in kabul oranının, yanıt verenlerle karşılaştırıldığı zaman belirgin şekilde daha yüksek olduğu (%45'e karşı %22) gösterilmiştir. VED, özellikle cinsel ilişki sıklığı az olan ve komorbiditesi olan bilgilendirilmiş yaşlı hastalarda birçok kılavuz tarafından önerilmektedir.

Yaygın kullanım endikasyonunun ED olması yanı sıra VED; Peyronie hastalığı cerrahisinden sonra şiddetli penil fibrozis ve kısalmayı önlemede, enfekte bir penil protezin çıkarılmasından sonra da kullanım alanı bulmaktadır. Ayrıca VED'in, radikal prostatektomi sonrası penil rehabilitasyon ve penis küçülmesini önlemede; PDE5 inhibitörleri, enjeksiyon tedavisi ve transuretral tedavi ile kombine olarak başarılı bir şekilde kullanılabileceği gösterilmiştir.

VED kullanımının en sık görülen yan etkileri; ağrı, ekimoz, uyuşma ve konstrüksiyon bandı nedeniyle ejekülasyon güçlüğüdür. VED kullanımında nadir olarak cilt nekrozu ve üretral kanama görülebilir. VED'in kronik kullanımı sonrası hemosiderin birikimi ile penil ciltte bazen hiperpigmentasyon gelişebilir. Aşırı yüksek negatif basınçlarda peniste yaralanma meydana gelebileceğinden, yalnızca vakum sınırlayıcı içeren cihazlar kullanılmalıdır.

VED için kontrendikasyon durumları; tekrarlayan uzun süreli ereksiyon/priapizm öyküsü olan ve ciddi kanama bozuklukları olan hastalardır. Ek olarak silindirde vakum oluşturulurken penil fraktür riski nedeniyle, doğuştan veya edinilmiş şiddetli penil kurvatürü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

DÜŞÜK YOĞUNLUKLU ŞOK DALGA TEDAVİSİ (LOW INTENSİTY SHOCKWAVE THERAPY):

Ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi ilk olarak 1980'de böbrek taşlarını tedavi etmek için kullanılmıştır. 1998'de Rompe ve ark. tarafından düşük enerji yoğunluklu şok dalgası tedavisinin (Low- Intensity Extra-

corporeal Shock Wave Therapy, Li-ESWT) yumuşak dokularda kullanımının güvenli olabileceği gösterilmiştir. Li-ESWT, çeşitli kas-iskelet sistemi patolojilerinin tedavisinde, yara iyileşmesinde, Peyronie hastalığı tedavisinde ve kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromunda kullanılmaktadır.

ED'de Li-ESWT tedavisi, özellikle endotel fonksiyonunu potansiyel olarak etkileyebilecek ve penil hemodinamiyi iyileştirebilecek yeni bir tedavi yöntemi olarak ilgi çekici olmuştur. Preklinik çalışmalarda Li-ESWT'nin, mikrotravmayı indükleyerek vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve bunun reseptörü Flt-1'in ekspresyonunu artırabileceği, bunun sonucunda da neovaskülarizasyonu indüklediği gösterilmiştir. Ek olarak neovaskülarizasyonun indüklenmesiyle kök hücrelerin yaralanma bölgesine migrasyonuna yardımcı olmaktadır. Artan anjiyogenezisin potansiyel etkisi ile özellikle vaskülojenik ED tedavisinde kılavuzlara girmiştir.

Li-ESWT'nin, ED tedavisindeki ilk çalışması 2010 yılında Vardi ve ark. tarafından yapılmış olup ilk randomize kontrollü çalışma (RCT) da yine aynı ekip tarafından 2012 yılında yayınlanmıştır. Bu uygulama; toplam 20 dakikada, 120/dk frekansta, 0.09 j/mm2 enerji yoğunluğu ile her noktaya 300 şok dalgası olacak şekilde; penisin elle gerildiği bir pozisyonda distal, orta ve proksimal penil şaft ile birlikte sol ve sağ krusun ayrı ayrı beş farklı noktasına yapılır. Genel uygulama prosedürü; üç hafta boyunca haftada iki seans, sonrasında üç hafta ara ve aynı protokolün ikinci kez tekrarlanması şeklindedir. Özellikle vaskülojenik ED hastalarında etkisinin yaklaşık bir ay sonra ortaya çıktığı ve altı ay boyunca sürdüğü gösterilmiştir. Etkinliğinin %70'in üzerinde olduğu fakat uzun süreli etki ve yan etki durumlarının bilinmediği belirtilmiştir. Tedavi protokolü standart olmayıp daha sonra yapılan çalışmalarda farklılıklar göstermektedir.

Radikal prostatektomi sonrası, PDE5 inhibitörlerine yanıt vermeyen ED'li hastalarda Li-ESWT tedavisinin endotelyal fonksiyon ve IIEF skorlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Literatürde PDE5 inhibitörü cevapsız hastaların tedavisine Li-ESWT'nin kombine olarak eklenmesi ile hastaların %70'inin PDE5 inhibitörlerine cevap aldığı bildirilmiştir. Aynı şekilde, veriler Li-ESWT'nin PDE5 inhibitörlerine yanıt vermeyen veya yetersiz yanıt veren şiddetli ED'li hastalarda bile ereksiyon kalitesini iyileştirebileceğini göstermektedir.

Hafif/orta derecede ED'si olan 602 hastayı içeren yedi randomize klinik çalışmanın meta-analizinde, 20 haftalık izlemde plaseboya kıyasla Li-ESWT uygulanan erkekler arasında IIEF skorlarında anlamlı iyileşme gösterilmiştir (6.40 vs 1.65 puan, P = 0.047). Fakat hastalar tarafından alınan toplam şok tedavi seans sayıları açısından gruplar arası önemli farklılıklar mevcuttur. 2019 yılında yapılan 873 hastalık RCT'nin meta-analizinde; Li-ESWT ile hastaların hem semptom skorlarında hem de penil Doppler bulgularında klinik anlamlı iyileşme gösterilmiştir. Fakat şok dalgası jeneratörleri, türü, kurulum parametreleri, tedavi protokolleri (tedavi süresi, haftalık seans sayısı, toplam şok dalga sayısı ve penis uygulama alanları) arasındaki farklılıklar nedeniyle çalışmalar arasında heterojenite mevcuttur.

Bu nedenlerden dolayı Li-ESWT'nin ED tedavisinde kullanımı için geniş serili RCT'ye ve daha uzun takip sürelerine ihtiyaç vardır. Mevcut verilere ve yeni tedavi karar algoritmasına göre Li-ESWT tedavisinden önce hastalar tam olarak bilgilendirilmeli ve bu tedavi modalitesi sadece vaskülojenik ED'li hastalara sunulmalıdır.

PENİL VASKÜLER CERRAHİ

Penil ereksiyonun meydana gelmesi için kanın korpus kavernozuma gelmesi ve bir süre burada tutulması gerekmektedir. Bu süreçlerde aksamaya yol açan vasküler kaynaklı patolojilerde, penil vasküler cerrahiler söz konusu olmuştur. Etiyolojisine göre arteriyel revaskülarizasyon veya venöz ligasyon cerrahisi şeklinde uygulanmaktadır.

Arteriyel Revaskülarizasyon

Bu cerrahinin prensibi, arteriyojenik ED'de korpus kavernozuma arteriyel girişi sağlamaktır. En yaygın kullanılan teknikler; inferior epigastrik arterin ya doğrudan korpus kavernozuma anastomozu ya da dorsal artere (revaskülarizasyon), derin dorsal vene (arteriyelizasyon) veya venöz ligasyon ile (venöz rekonstrüksiyon ile arteriyelizasyon) penisin vasküler kanallarına oluşturulan anastomozlardır. Arteriyel revaskülarizasyon yapılacak hastalarda anatomik defekti göstermek için penil arteriyografi gereklidir ve venöz yetmezlik dışlanmalıdır.

Güncel literatüre göre, arter cerrahisi için seçilecek hastalar; post travmatik, 55 yaşından küçük, sigara içmeyen, diyabetik olmayan ve venöz kaçağı olmayan hastalardır. Uzun süreli başarı oranları %60-70 civarındadır.

Cerrahi sonrası; glans hiperemisi (%13), şant trombozu (%8) ve kasık fıtıkları (%6,5) oluşabilmektedir.

Venöz Ligasyon Cerrahisi

Bu yöntemde temal amaç; detümesansı önlemektir. Cerrahi prensip; penil yüzeysel dorsal venin, derin dorsal venin, krural venlerin, kollaterallerin ve penil krusun tamamının bağlanmasıdır. Venöz ligasyon cerrahisi, uzun dönem takiplerindeki başarısızlığı nedeniyle artık önerilmemektedir.

PLATELETTEN ZENGİN PLAZMA (PLATELET-RİCH PLASMA) (PRP)

PRP, çeşitli hedef dokularda büyümeyi ve onarımı uyaran trombositlerin, proteinlerin ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) dahil olmak üzere tümör büyüme faktörü-β (TGF-β), VEGF ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörlerinin suprafizyolojik konsantrasyonunu içeren biyolojik bir tedaviyi tanımlamaktadır. Bu büyüme faktörleri; kök hücre migrasyonunu, anjiyogenezi ve yara iyileşmesini sağlamaktadır. PRP'nin ilk tıbbi uygulaması hematoloji alanında olmasına rağmen romatoloji, ortopedi ve dermatoloji gibi birçok branş tarafından farklı hastalıklar için uygulanmaktadır. Ürolojik hastalıklardan ED, Peyroni hastalığı ve stres üriner inkontinans tedavisinde PRP denenmektedir.

PRP hazırlanışı; genellikle otolog bir venöz kan alındıktan sonra, bir veya iki aşamalı santrifüj işlemiyle, plazmanın lökositlerden ve kırmızı kan hücrelerinden

ayrıştırılması şeklindedir. Aktivasyon için trombin, kalsiyum, klorür, kollajen gibi uyarıcılar kullanılmaktadır.

ED'de PRP'nin etkinliğinin altında yatan mekanizma net olarak aydınlatılamamasına rağmen; trombositlerin ve salgıladıkları aktif büyüme faktörlerinin; anjiyogenez, kollajen sentezi, miyogenez ve endotelyal düz kas ve mezenkimal hücrelerin proliferasyonu ve migrasyonu ile gerçekleştiği varsayılmaktadır. Bununla birlikte etki mekanizmasında nöronal nitrik oksit sentazın artmasının ve nöronal rejenerasyonun da rol oynadığını düşünülmektedir.

ED tedavisinde PRP'nin etkinliğini araştıran çalışmalar sınırlıdır ve çoğu hayvan modellerinden elde edilmiştir. Ding ve ark. tarafından 2009 yılında sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada, iki taraflı kavernozal sinir yaralanması modeli ile PRP enjeksiyonunun rejeneratif kapasite üzerindeki etkisi araştırılmıştır. PRP tedavi grubundaki sıçanlarda maksimal intrakavernozal basınç (ICP), miyelinli akson sayısı ve NADPH-diaforaz pozitif sinir lifi sayısında anlamlı artış gösterilmiştir. Sonuç olarak PRP uygulamasının kavernozal ve periferik sinirler üzerinde onarıcı bir etkiye yol açabileceğine ulaşılmıştır.

PRP'nin etkinliği ve güvenilirliğine ilişkin insan çalışmaları oldukça sınırlıdır. Retrospektif olarak PRP ile tedavi edilen ED'li hastalarda, tedaviden sonra ortalama IIEF-5 skorunda 4.14 puanlık iyileşme olduğu bildirilmiştir. Ayrıca enjeksiyon bölgesinde ağrı ve ekimoz gibi minör yan etkiler haricinde majör istenmeyen olay gerçekleşmediği bildirilmiştir.

Sonuç olarak ED tedavisinde PRP kullanımını destekleyecek yeterli düzeyde kanıt olmayıp bu tedavinin insanlarda etkinliği büyük ölçüde teorik düzeyde kalmaktadır. Hayvan modelleri, PRP hazırlamak için ideal protokolün belirlenmesinde anahtar olabilir. İnsanlar üzerindeki araştırmalar son derece sınırlı olduğundan, gelecekteki çalışmaların hem plasebo hem de mevcut tedavilerle karşılaştırmalı çalışmalar olması faydalı olacaktır.

KÖK HÜCRE TEDAVİSİ:

Kök hücreler; klonal çoğalan, çoklu hücre fenotiplerine farklılaşma yeteneğine sahip, kendi kendini yenileyebilen hücrelerdir. Kök hücre tedavileri (KHT)'nin rejeneratif potansiyelinden yararlanılarak hasarlı dokuların onarımı amaçlanır. Yetişkin kök hücrelerin kullanımı, kök hücrelere daha kolay erişime izin vermiş ve rejeneratif tıpta daha yüksek bir kullanım olasılığına yol açmıştır. KHT; kas distrofisi, diyabet ve nörodejenerasyon gibi hastalıkların tedavisinde devrim yaratma potansiyeline sahiptir.

ED tedavisinde KHT'nin yararını göstermek için kavernozal sinir hasarına bağlı ve diyabetik ED modelleri geliştirilmiştir. KHT'nin yararlı olabileceği düşüncesinin temeli; kök hücrelerin özel hücrelere (kavernozal düz kas, endotelyal ve nöronal hücreler); anjiogenez, parakrin sinyalleşmesi ve farklılaşma ile dönüştürülmesidir. Fakat KHT'nin etki mekanizması tam olarak tanımlanamamıştır. Yapılan preklinik çalışmalar; kemik iliğinden türetilen mezenkimal kök hücrelerin, adipoz kaynaklı kök hücrelerin ve kas kaynaklı kök hücre-

lerin diyabetik ve sinir hasarı oluşturulan ED modellerinde erektil fonksiyonda düzelme sağladığını göstermiştir. Fakat hangi kök hücre çeşidinin hangi konsantrasyonda olacağı ve tedavi süresinin ne kadar olacağı belirsizdir. Ayrıca progenitör hücrelerin farklılaşma özelliği, immun yanıt ve kanser gelişimi açısından endişeleri de beraberinde getirmiştir. Yeterli düzeyde kanıt olmadığından birçok kılavuz tarafından klinik kullanımı önerilmemektedir.

FİTOTERAPÖTİK AJANLAR

ED tedavisinde PDE5 inhibitörleri gibi önemli tedaviler geliştirilip kullanılmasına rağmen, çeşitli sebeplerle (yan etki, maliyet yüksekliği) tedaviyi bırakma oranları %50'ye yakındır. Hastaların, şikayetlerini hekimlerle paylaşma konusundaki isteksizliği ve ilaç maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle alternatif tedavilere ilgisi artmaktadır. Fitoterapötik ajanlar ED'li erkeklerin cinsel işlev bozukluklarını gidermek için kullandıkları kolay erişilebilir ve düşük maliyetli bir alternatiftir.

ED takviyelerinde sıklıkla kullanılan ajanlar; L-arginin, ginseng, tongka ali, azgın keçi otu (Horny Goat Weed-HGW ya da epimedium), tribulus, maca, muira puama ve saw palmetto'dur.

L-arginin; NO (nitrik oksit)'nun öncüsüdür, NO ve siklik guanozin monofosfatın mevcudiyetini arttırarak erektil fonksiyonun iyileşmesine katkıda bulunur. ED tedavisi için üretilen takviyelerin bileşiminde sıklıkla kullanılan ajandır.

Sıçanlarda uzun süreli L-arginin takviyesinin etkisini araştıran bir çalışmada, eksojen L-arginin'in maksimal intrakavernosal basınç (MIP)'ları 86 ± 6'dan 104 ±4 mm Hg'ye (p= 0.04) artırdığı gözlemlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada L-arginin ile penisin NO sentaz aktivitesinin arttığı da gösterilmiştir.

Chen ve ark. tarafından ED'li 50 erkekte yürütülen prospektif, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada, iki haftalık süre boyunca günlük 5 gram L-arginin alan erkeklerin %31'inde cinsel işlev iyileşmesi bildirilmesine karşılık, plasebo grubunda bu oran %12 bulunmuştur. ED'de L-arginin takviyesinin etkinliği üzerine 10 RKÇ dahil edilerek yapılan ilk sistematik derleme ve meta-analizde arginin takviyesinin, tedavi edilmeyen veya plasebo verilen erkeklerle karşılaştırıldığında, erektil fonksiyonun öznel derecelendirmesinde önemli iyileşmeler olduğu gösterilmiştir. Ancak bu meta-analizde yüksek derecede heterojenite mevcuttur. L-argininin kullanımının hayvan modellerinde ve insan çalışmalarında erektil fonksiyonu iyileştirmede başarılı görünmesine rağmen öneri düzeyine gelebilmesi için randomize prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ginseng, ED takviyelerinde en yaygın olarak kullanılan bitkisel içeriktir. Bununla birlikte, ginseng'in erektil fonksiyonda bildirdiği iyileştirmelere rağmen, etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışmaların zayıf metodolojisi ve tutarsız doz rejimlerinden dolayı, bu bileşenle ilgili heyecan azalmaktadır. Bu nedenle, ginseng kullanmak isteyen hastalara, ereksiyon üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalardaki bu tutarsızlık konusunda bilgi verilmelidir. Ek olarak, ginseng'in aktif bileşenlerinin bitki boyunca eşit olmayan dağılımı, ginseng'in takviyelerdeki konsantrasyonunun stan-

dartlaştırılmasındaki zorluklar başka bir endişe kaynağıdır. Bu sınırlamalara rağmen, ginseng gelecekte ED'li erkeklere önerilebilecek potansiyel olarak umut verici bir takviye olmaya devam etmektedir.

Tongkat ali, HGW(epimedium), tribulus, maca, muira puama ve saw palmetto gibi diğer birçok fitoterapötiğin erkeklerde ED tedavisinde etkinliklerini değerlendiren sınırlı çalışmalar mevcuttur. Bu takviyeleri içeren ajanların birçoğu, tek tek ve kontrollü in vitro koşullar altında uygulandığında erektil dokuları güçlendirmede etkinlik gösterebilse de tam olarak test edilmemiş ve potansiyel olarak güvenli olmayan aktif maddeler bulundurmaktadır. Anahtar bileşenlerin etkinliğini ve her bir bileşenin optimum dozlarını tanımlamak için daha fazla araştırma gereklidir. Tek tek bileşenler ve dozajlar tek başına güvenli olabilse de, birden fazla bileşen içeren takviyelerin zararlı etkileri olabilmektedir. Bu ürünlerde bulunan bileşenlerden ayrı olarak, bu ürünlerin yer aldığı üretim süreçlerini tartışmak da aynı derecede önemlidir. Bu nedenle, ED tedavisinde güvenilirliklerini ve etkinliklerini daha iyi anlamak için fitoterapötikler ve bunların aktif bileşenleri üzerinde hem preklinik hem de klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA. 1993; 270(1): 83-90.
2. Gratzke, C., et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. J Sex Med, 2010. 7: 445
3. Aytac IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. BJU Int. 1999;84:50–56.
4. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, et al. Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. J Sex Med. 2010;7:1598–1607
5. Kendirci M, Asci R, Yaman Ö, Çayan S, Orhan I, Usta MF, et al. Prevalence of male pelvic dysfunction: results from the Turkish society of andrology male sexual health study group. Andrology [Internet]. 2014;2:219–24.
6. Besiroglu, H., et al. - The relationship between metabolic syndrome, its components, and erectile dysfunction: a systematic review and a meta-analysis of observational studies. J Sex Med, 2015. 12: 1309.
7. Cao, S., et al. Association of quantity and duration of smoking with erectile dysfunction: a dose-response meta-analysis. J Sex Med, 2014. 11: 2376.
8. Gandaglia, G., et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. Eur Urol, 2014. 65: 968.
9. Seftel AD, de la Rosette J, Birt J, et al. Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic reviewof epidemiological data. Int J Clin Pract. 2013;67(1):32–45.
10. Verze, P., et al. The impact of surgery for lower urinary tract symptoms/benign prostatic enlargement on both erectile and ejaculatory function: a systematic review. Int J Impot Res. 2019 Sep;31(5):319-327
11. Porst H, Burnett A, Brock G, Ghanem H, Giuliano F, Glina S, et al. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. J Sex Med. 2013; 10(1): 130-171.
12. Yuan, J., et al. Vacuum therapy in erectile dysfunction--science and clinical evidence. Int J Impot Res, 2010. 22: 211.
13. Cookson, M.S., et al. Long-term results with vacuum constriction device. J Urol, 1993. 149: 290
14. Lewis RW, Witherington R. External vacuum therapy for erectile dysfunction: Use and results. World J Urol 1997;15:78–82
15. Graham P, Collins JP, Thijssen AM. Popularity of the vacuum erection device in male sexual dysfunction. Int J Impotence Res 1998;10(Suppl 3):S6. Abstr. 58.
16. Althof SE, Turner LA, Levine SB, Bodner D, Kursh ED, Resnick MI. Through the eyes of women: The sexual and psychological responses of women to their partner's treatment with self-injection or external vacuum therapy. J Urol 1992;147:1024–7.
17. Chen J, Godschalk MF, Katz PG, Mulligan T. Combining intracavernous injection and external vacuum as treatment for erectile dysfunction. J Urol 1995;153:1476–7.
18. Derouet H, Caspari D, Rohde V, Rommel G, Ziegler M. Treatment of erectile dysfunction with external vacuum devices. Andrologia 1999;31(suppl 1):89–94.

19. Lue TF, El-Sakka AI. Lengthening shortened penis caused by Peyronie's disease using circular venous grafting and daily stretching with a vacuum erection device. J Urol 1999;161: 1141–4.
20. Moul JW, McLeod DG. Negative pressure devices in the explanted penile prosthesis population. J Urol 1985;142:729–31
21. Pahlajani G, Raina R, Jones S, Ali M, Zippe C. Vacuum erection devices revisited: Its emerging role in the treatment of erectile dysfunction and early penile rehabilitation following prostate cancer therapy. J Sex Med 2012;9: 1182–9.
22. Montague DK, Jarow JP, Broderick GA, et al. Chapter 1: the management of erectile dysfunction: an AUA update. J Urol. 2005;174:230–239.
23. Chaussy C, Brendel W and Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. Lancet 1980; 2: 1265–1268.
24. Rompe JD, Kirkpatrick CJ, Küllmer K, et al. Dose-related effects of shock waves on rabbit tendo Achillis. A sonographic and histological study. J Bone Joint Surg Br 1998; 80: 546–552.
25. Nishida T, Shimokawa H, Oi K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. Circulation 2004;110:3055–61.
26. Aicher A, Heeschen C, Sasaki K, Urbich C, Zeiher A, Dimmeler S. Lowenergy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: a new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia. Circulation 2006;114:2823–30.
27. Vardi Y, Appel B, Jacob G, et al. Can lowintensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. Eur Urol 2010; 58: 243–248.
28. Vardi Y, Appel B, Kilchevsky A, et al. Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, doubleblind, sham controlled study. J Urol 2012; 187: 1769–1775
29. Frey A, Sonksen J, Fode M. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy in the treatment of post-prostatectomy erectile dysfunction: a pilot study. Scand J Urol. 2016;50(2):123–127.
30. Gruenwald I, Appel B, Kitrey ND, et al. Shockwave treatment of erectile dysfunction. Ther Adv Urol. 2013;5(2):95–99.
31. Gruenwald I, Appel B, Vardi Y. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy—a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. J Sex Med. 2012;9(1):259–264.
32. Olsen AB, Persiani M, Boie S, Hanna M, Lund L. Can lowintensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile dysfunction? A prospective, randomized, double-blind, placebocontrolled study. Scand J Urol. 2015; 49(4): 329–333
33. Vinay, J., et al. Penile low intensity shock wave treatment for PDE5I refractory erectile dysfunction: a randomized double-blind sham-controlled clinical trial. World J Urol, 2021 Jun;39(6):2217-2222.
34. Lu, Z., et al. Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Treatment Improves Erectile Function: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2016.
35. Clavijo RI, Kohn TP, Kohn JR, et al. Effects of low-intensity extracorporeal shockwave therapy on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. J Sex Med. 2017;14(1):27–35.
36. Sokolakis I and Hatzichristodoulou G. Clinical studies on low intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Impot Res 2019; 31: 177–194
37. Hellstrom WJ, Montague DK, Moncada I, et al. Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. J Sex Med. 2010;7:501–523.
38. Sohn M, Hatzinger M, Goldstein I, et al. Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. J Sex Med. 2013;10:172–179.
39. Kawanishi Y, Kimura K, Nakanishi R, et al. Penile revascularization surgery for arteriogenic erectile dysfunction: the long-term efficacy rate calculated by survival analysis. BJU Int. 2004;94:361–368.
40. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 489–496.
41. Raheem OA, Natale C, Dick B, et al. Novel treatments of erectile dysfunction: review of the current literature. Sex Med Rev. Epub ahead of print 3 July 2020. DOI: 10.1016/j. sxmr.2020.03.005.
42. Matz EL, Pearlman AM and Terlecki RP. Safety and feasibility of platelet rich fibrin matrix injections for treatment of common urologic conditions. Investig Clin Urol 2018; 59: 61–65.
43. Liu MC, Chang ML, Wang YC, et al. Revisiting the regenerative therapeutic advances towards erectile dysfunction. Cells 2020; 9: 1250.
44. Epifanova MV, Gvasalia BR, Durashov MA, et al. Platelet-rich plasma therapy for male sexual dysfunction: myth or reality? Sex Med Rev 2020; 8: 106–113.
45. Wu C-C, Wu Y-N, Ho H-O, et al. The neuroprotective effect of platelet-rich plasma on erectile function in bilateral cavernous nerve injury rat model. J Sex Med 2012; 9: 2838–2848.
46. Ding XG, Li SW, Zheng XM, et al. The effect of

platelet-rich plasma on cavernous nerve regeneration in a rat model. Asian J Androl 2009; 11: 215–221.
47. Madl CM, Heilshorn SC and Blau HM. Bioengineering strategies to accelerate stem cell therapeutics. Nature 2018; 557: 335–342.
48. Trounson A and McDonald C. Stem cell therapies in clinical trials: progress and challenges. Cell Stem Cell 2015; 17: 11–22.
49. Peak TC, Anaissie J and Hellstrom WJ. Current perspectives on stem cell therapy for erectile dysfunction. Sex Med Rev 2016; 4: 247–256.
50. Qiu X, Lin H, Wang Y, et al. Intracavernous transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells restores erectile function of streptozocin-induced diabetic rats. J Sex Med 2011; 8: 427–436.
51. Huang YC, Ning H, Shindel AW, et al. The effect of intracavernous injection of adipose tissue-derived stem cells on hyperlipidemiaassociated erectile dysfunction in a rat model. J Sex Med 2010; 7: 1391–1400.
52. Woo JC, Bae WJ, Kim SJ, et al. Transplantation of muscle-derived stem cells into the corpus cavernosum restores erectile function in a rat model of cavernous nerve injury. Korean J Urol 2011; 52: 359–363.
53. Corona G, Rastrell G, Burri A, et al. First-generation phosphodiesterase type 5 inhibitors dropout: a comprehensive review and meta-analysis. Andrology 2016;4:1002-1009.
54. Frederick LR, Cakir OO, Arora H, et al. Undertreatment of erectile dysfunction: Claims analysis of 6.2 million patients. J Sex Med 2014;11:2546-2553.
55. Balasubramanian A, Thirumavalavan N, Srivatsav A, et al. An analysis of popular online erectile dysfunction supplements. J Sex Med 2019;16:843-852
56. Klotz T, Mathers MJ, Braun M, et al. Effectiveness of oral Larginine in first-line treatment of erectile dysfunction in a controlled crossover study. Urol Int 1999;63:220-223.
57. Moody JA, Vernet D, Laidlaw S, et al. Effects of long-term oral administration of L-arginine on the rat erectile response. J Urol 1997;158:942-947.
58. Chen J, Wollman Y, Chernichovsky T, et al. Effect of oral administration of high-dose nitric oxide donor L-arginine in men with organic erectile dysfunction: results of a doubleblind, randomized, placebo-controlled study. BJU Int 1999; 83:269-273.
59. Chang Rhim H, Kim MS, Park YJ, et al. The potential role of arginine supplements on erectile dysfunction: a systemic review and meta-analysis. J Sex Med 2019;16:223-234
60. Jang DJ, Lee MS, Shin BC, et al. Red ginseng for treating erectile dysfunction: a systematic review. Br J Clin Pharmacol 2008;66:444-450
61. Ashwin Srivatsav, et al. Efficacy and Safety of Common Ingredients in Aphrodisiacs Used for Erectile Dysfunction: A Review. Sex Med Rev 2020 Jul;8(3):431-442.
62. Ahmed M, Kumari S, Manali P, et al. Safety and quality concerns regarding over-the-Counter sexual enhancement products Sold in the USA Market Pose a major health risk. J Addict Res Ther 2016;7:299.

Kadınlarda Cinsel İşlev Bozuklukları

Esin Merve EROL KOÇ, Erdem KOÇ, Ercan YENİ

23 Bölüm

GİRİŞ

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 fiziksel ve ruhsal sağlığı ile yakından ilgilidir (2). Aynı demografik özelliklere sahip erkek ve kadın bireylerin değerlendirildiği çalışmalarda, cinsel işlev bozukluklarının her iki cinste de sık görüldüğü ve kadınlarda erkeklere oranla daha da sık olduğu gösterilmiştir (3, 4). Cinsel işlev bozukluklarının sıklığına rağmen cinsel disfonksiyon yaşayanların çok azının bunu dile getirdiği göz önüne alındığında, cinsel danışmanlık hizmetinin yaygın olarak sunulmasının ne derece önemli olduğu anlaşılmaktadır. Günümüzde kadın cinsel işlev bozukluklarına yaklaşımda katedilen yol umut vaad edicidir. Bununla birlikte, kadın cinsel işlev bozukluğunu (Female sexual dysfunction-FSD) tanımanın, tanımlamanın ve tedavi etmenin erkek cinsel fonksiyon bozukluklarına göre çok daha karmaşık olduğu görülmektedir (3-5).

Kadın üreme sistemi anatomisi

Kadın genital organları dış ve iç genitaller olmak üzere ikiye ayrılır. Dış genital organlar önde simfiz pubis, arkada anal sifinkter ve yanlarda tüber iskiadikumlar tarafından sınırlanan ve vulva olarak bilinen anatomik bölgede yerleşmiştir. İç genital organlar gerçek pelvis içinde yer alan vajen, uterus, serviks, tuba ve overler ile çevredeki destek yapılarıdır (5).

Dış genital organlar mons pubis, klitoris, üretral meatus, labialar (minora ve majora), vestibül, Bartholin ve Skene bezleridir. Labialar, üretra ve vajen girişini koruyacak şekilde şekillenmiş bir çift simetrik deri kıvrıntısından oluşur ve vajenin distal ucu olan vulvar vestibule açılır. Labia majör, dış tarafta yer alır ve önde mons pubisten arkada posterior komissüre uzanır. Üstü pigmente kıllı deri ile kaplı olup, iç yüzeyi kıl folikülü içermeyen subkütan yağ doku ve fibröz elamanlardan oluşur. Embriyolojik olarak

skrotumun karşılığıdır. Labia minora iç tarafta yer alır ve kılsız deri ile kaplı zengin kan damarları arasında yağ ve ter bezlerinin yer aldığı yağsız spongioz dokudan oluşmuştur. Labia minoranın iç yapısı vajinal mukoza ile devam eder ve birçok duyusal sinir uçları içerir. Bu yapılar önde klitoris, arkada frenulum ile birleşir. Üretral orifis, vajen ve Bartholin bezlerin içine açıldığı vestibül olarak isimlendirilen bir boşluğu çevreler. Embriyolojik olarak erkekteki penil üretranın karşılığıdır. Bartholin bezleri, vajinal girişin arka yan yüzlerinde saat 4 ve 8 hizasında yerleşmiştir. Erkekteki Cowper bezlerinin karşılığıdır. Skene bezleri tübüler yapıda olup üretraya paralel seyreder ve distal üretraya açılır. Seksüel uyarıda kayganlaştırıcı sıvı salgılarlar. Erkekteki prostat bezine karşılık gelir. Klitoris ve vestibüler bulbus erektil yapılardır. Klitoris, ortalama uzunluğu 1,5-2 cm boyutlarında olan, üretranın önünde ön labial komissürün arkasında yerleşik, erekte olmadığında sınırları labialardan ayırt edilemeyen silindirik bir organdır. Distalde glans, ortada korpus ve proksimalde kurura (korpora kavernoza) olmak üzere üç kısımdan oluşur. Erkekte penil kavernöz cisimlerin karşılığıdır. Klitoris birçok sinir ucu içerir. Dokunma, basınç ve sıcaklığa oldukça duyarlıdır. Cinsel uyarıda korporeal cisim kanla dolar ve erekte olur. Vestibüler bulbuslar bulbokavernöz kasların altında bulunur ve yaklaşık 3 cm boyutundadır. Cinsel uyarılma sırasında introitusu daraltır. Erkekte penil spongiöz cismin karşılığıdır (5).

İç genital yapılar vajen, serviks, uterus, overler ve fallop tüpleridir. Vajen tübüler bir yapı olup distal kısmı oldukça hassastır. Vajen duvarı üç tabakadan oluşur. En içteki tabakada, aglandüler epitele sahip bir mukoza vardır. Bu katmanın altındaki orta tabaka uyarılma sırasında dolgunluğu sağlayan geniş kan damarı ağları ve düz kas lifleri içermektedir. Yapısal desteği en dıştaki tabaka olan fibröz katman sağlar. Rugalar, vajen distal üçte bir kısmı boyunca yerleşmişlerdir ve ilişki sırasında genişleme ve sürtünme gerilimini azaltmaya yardımcı olurlar. Bu rugaların fonksiyonları ve vajenin düz kas tabakasının relaksasyonu sayesinde ilişki sırasında vajinal kanalın çapı ve uzunluğu 2-3 kat artabilmektedir (5). G-noktasının varlığı halen tartışmalı bir konudur. Daha önceleri sadece seksologların kullandığı bir tanımlama iken Ostrzenski ve ark. yaptığı bir çalışmada vagen ön duvarı ile üretra trasesi arasında lokalize bir erojen yapı olarak G-noktasının anatomik yerleşimi tanımlanmıştır. Yapılan bir başka çalışmada ise kadavrada G-noktasının bulunduğu varsayılan bölgenin histolojik incelemesi yapıldığında, bu bölgenin yoğun damar ve sinir ağı içerdiği gösterilmiştir (6-7).

Merkezi ve periferik inervasyon

Hipotalamus, cinsel fonksiyonlar üzerindeki etkisi en fazla bilinen bölgedir. Hipotalamus, bireylerin cinsel davranışlarını düzenleyen ve seks hormonlarının salınımında rol alan limbik sistemin parçasıdır. Dopaminerjik uyarının limbik sistemi aktive ettiği, seratonerjik uyarının ise inhibe ettiği bilinmektedir. Hipotalamusa iç ve dış uyaranlar doğrudan ya da dolaylı yolla ulaşabilirler. Cinsel uyarılmayı görsel, işitsel, koku, taktil öğeler ve düşünsel uyaranlar tetiklemektedir. Hipotalamustaki paraventriküler nükleus, vazopressin ve oksitosin

salgılayarak limbik sistemi etkilemektedir. Kadınlarda ventromedial nükleusun daha etkin olduğuna dair veriler bulunmaktadır. Gelen cinsel uyarılara cevap olarak cinsel aktivitenin değişik aşamalarında alt frontal lob, singulat girus, insula, hipotalamus (paraventriküler çekirdek), kaudat nükleus, globus pallidus ve alt temporal lobda belirgin aktivite artışı belirlenmiştir (5, 8). Cinsel uyarılmada genital organlarda gözlenen değişiklikler parasempatik, sempatik ve somatik innervasyon yoluyla sağlanmaktadır. Erektil cevabın oluşmasında asıl etkin olan parasempatik sistemdir. Somatik innervasyon ise buna katkı sağlamaktadır. Sempatik aktivasyon erektil cevabın sonlandırılmasında rol oynar. Parasempatikler, S2-4'ten pelvik sinir aracılığıyla pelvik pleksusa ulaşır. Sempatikler, T11-L2 seviyesinde sempatik zincirden çıkıp süperior ve inferior hipogastrik pleksusları oluşturup hipogastrik sinirle pelvik pleksusa katılır. Genital organların inervasyonunda somatik sinir sistemi de rol almaktadır. Pudendal sinir, S2-4'teki motor çekirdekten (Onuf) çıkar ve genital organlar etrafındaki pleksusa katılır. Genital organlara giden son sinirler (kavernözal, labial ve perineal sinirler) pelvik pleksustan mikst sinir demetleri halinde çıkarlar ve hedef organlara ulaşırlar. Pudendal sinir, bulbokavernöz ve iskiyokavernöz kasları inerve eder. Genital organların duyusal iletisi de aynı nöronal yapılarla olmaktadır. Vulvar bölge ilioinguinal ve genitofemoral sinirden de ilave duyusal lifler alır (5, 8). Vagus; vajen 2/3 proksimal kısım ve servikal bölgeden aldığı duyusal impulsları, afferent yolak ile spinal kordu by-pass edip doğrudan medulla oblangatadaki çekirdeğine iletir. Bu sayede medulla spinalis travması geçirmiş veya kliterektomi uygulanmış bireylerde temel nöronal yolaklarda sorun olduğu halde cinsel uyarılma ve orgazm oluşabilmektedir (9).

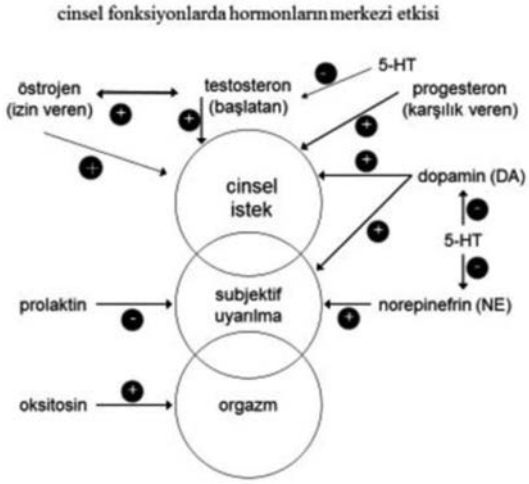
Cinsel uyarılma sırasında düz kas ve vasküler yapılardaki fizyolojik değişiklikler

Nitrik oksit (NO) nonadrenerjik-nonkolinerjik sinir uçlarından ve endotelden salınır. Erektil yanıtta rol oynayan en önemli nörotransmitterdir. İkinci önemli nörotransmitter ise vazoaktif intestinal polipeptittir (VIP). Cinsel uyarılma sırasında bu nörotransmitterler aracılığıyla düz kas hücresinde sırasıyla cGMP ve cAMP üzerinden özgün protein kinazın fosforilasyonuyla hücre içi kalsiyum düzeyi düşer, miyozin hafif zincir kinazın inaktivasyonu sonucu miyozin ve aktinin çözülmesi sağlanır ve bu kaskad düz kasların gevşemesiyle sonuçlanır. Genital organlardaki düz kaslarda gevşeme; bu bölgedeki vasküler yapıların dilatasyonunu, klitoris ve diğer erektil yapıların genişlemesini, laküner alanlar içine olan kan akımında artışı ve kavernöz dokularda basınç yükselmesini sağlar. Artan basınç venöz geri dönüşü engelleyerek erektil cevabın devamlılığında rol alır. Genital bölgede artan kan akımı cinsel uyarılma sırasında vajenin kayganlaşmasına ve klitoral engorjman gibi fizyolojik değişikliklerin meydana gelmesine neden olur. Sempatik aktivite ile hücre içinde serbest kalsiyum konsantrasyonunun artırılması ve bunu takip eden düz kas kasılması ile erektil cevap sonlandırılır (5, 10).

Endokrin faktörler

Östrojen, progesteron ve androjenler kadında cinsel fonksiyonları etkileyen temel

hormonlardır. Premenopozal dönemde normal ovulatuar döngü varlığında östrojen ve progesteron seviyeleri düzenli olarak sürdürülür. Bu dönemde böbreküstü bezi ve over kaynaklı androjen öncüllerinin katkısı sınırlıdır (5, 11). Östrojen eksikliği doğrudan kadınlarda cinsel istek ve uyarılmayı bozmayacak olsa da dolaylı olarak vazokonjesyon ve kayganlaşmayı azaltarak ve vajen epitelinde atrofiye neden olarak cinsel işlevleri bozabilir. Östrojen, vajinal nitrik oksit sentaz (NOS) ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Hem doğal hemde cerrahi menopoz sonrası östrojen düzeyi normalin altına düşer. Buna bağlı olarak NOS ekspresyonu azalır; vajen duvarında düz kas ve epitelde apoptozis görülür. Östrojen tedavisi NOS ekspresyonunu artırır, vajinal kayganlığı artırır, 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 santral etkilerini inhibe ederler (5, 11, 12). Premenopozal kadınlarda dolaşımdaki testosteronun %25'i doğrudan overlerden, %25'i adrenallerden, kalan %50'si ise periferik dokularda androstenedion ve dehidroepiandrosteron (DHEA) gibi testosteron öncülerinden üretilir. Total testosteronun %2'si serbest, %98'i ise albümin ve seks hormonu bağlayıcı globuline (SHBG) bağlıdır. Testosteron düzeyleri, menopozdan etkilenmeden yaşam boyunca yavaş yavaş azalır. Testosteron, cinsel uyarının oluşmasından ve devamlılığından sorumludur. Testosteron eksikliğinde (<10 ng/dL) androjen yetmezliği sendromu olarak tanımlanan, libido eksikliği, seksüel ilişki sıklığında azalma, kemik kaybı, kas gücü, bellek, bilişsel yeteneklerde kayıp ve yaşamdan zevk almama gibi bileşenleri olan bir tablo gözlenmektedir (5, 13, 14). Clayton ve ark. şematize ettiği cinsel işlevlerin düzenlenmesindeki hormonal etkileşimler Şekil 1'de gösterilmiştir (15).

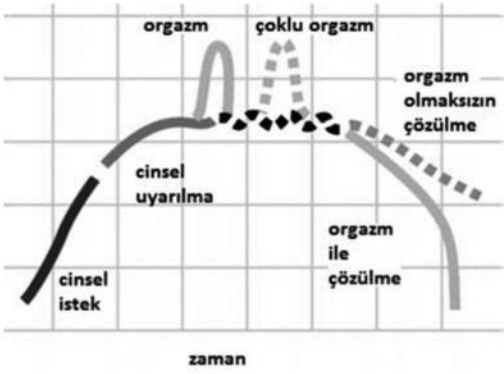


Şekil 1. Cinsel işlevlerin düzenlenmesindeki hormonal etkileşimler.
(Kaynak: Clayton AH. Sexual function and dysfunction in women. Psychiatr Clin North Am. 2003; 26(3):673-82.)

Prolaktin, fizyolojik olarak dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerin cinsel işlevler üzerindeki etkilerini modüle ederek cinsel davranış ve aktivitenin santral olarak düzenlenmesinde etkili gözükmektedir. Dolaşımdaki prolaktin seviyeleri orgazmdan sonra artar ve hem erkeklerde hem de kadınlarda orgazmı takiben bir sonraki cinsel uyarılmanın akut düzenlenmesinde potansiyel bir rol oynar (16).

Kadın cinsel yanıt döngüsü

Kadınlarda cinsel yanıt döngüsü lineer (Kaplan) ve sirküler (Basson) olmak üzere iki temel model doğrultusunda değerlendirilmektedir (17, 18). Önceleri yaygın olarak kabul gören döngü, cinsel fonksiyonlar üzerine çalışmalar yapan ilk araştırmacılardan olan Masters ve Johnson'un tanımladığı ve Kaplan tarafından geliştirilmiş olan lineer modeldi (17). Bu modelde cinsel cevap döngüsü cinsel istek, uyarılma, orgazm ve çözülme dönemlerinden oluşmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Kaplan lineer cinsel yanıt döngüsü

Cinsel İstek: Temel olarak cinsel birlikteliği arzulama, erotik duygu ve düşüncelerin varlığı ile karakterizedir. Cinsellikle ilişkili üst merkezlere ulaşan herhangi bir düşünsel, görsel, koku ve/veya dokunma uyarısı sonucunda cinsel istek ortaya çıkabilir. Serotonin; cinsel isteğin azalmasında, dopamin artmasında ve testosteron başlamasında/sürdürülmesinde rol alır. Cinsel istek; dürtüsel, bilişsel ve motivasyon temelli unsurlardan oluşmaktadır. Dürtü, nöroendokrin fonksiyon temelinde isteğin biyolojik bileşenidir ve cinsel fanteziler, hayaller, düşünceler gibi spontan cinsel ilgi ile kendini göstermektedir. Bilişsel komponent; kadının cinsellikle ilgili beklentilerini, inançlarını ve değerlerini kapsar. Motivasyon veya cinselliği yaşama isteği, sıklıkla psikososyal faktörlerle ilişkilidir.

Cinsel Uyarılma: Vajenin konjesyonu, uzunluğunun ve çapının artışı, lubrikasyonu, labia minoraların eversiyonu, klitoral ereksiyon, glans klitorisin protrüzyonu, memelerde büyüme ve meme başı ereksiyonu, yüz ve göğüs bölgesinde kızarıklıklar ve solunum sayısı, nabız ve kan basıncında artış görülür.

Orgazm: Uterus, serviks, vajen ve pelvik tabanda 5-20 sn süren istemsiz ritmik kasılmalar, yüzde ve boyunda kızarıklık, kan basıncı, solunum ve nabız hızında belirgin artış görülür. Ejakülasyon varlığı tartışmalıdır. Periferik cevapların yaşanması sırasında haz verici duyguların oluşması ve/veya kranial üst merkezlerin bu olayları algılaması ile ortaya çıkmaktadır. Kadında orgazm çoklu veya tekrarlayan şekilde görülmektedir.

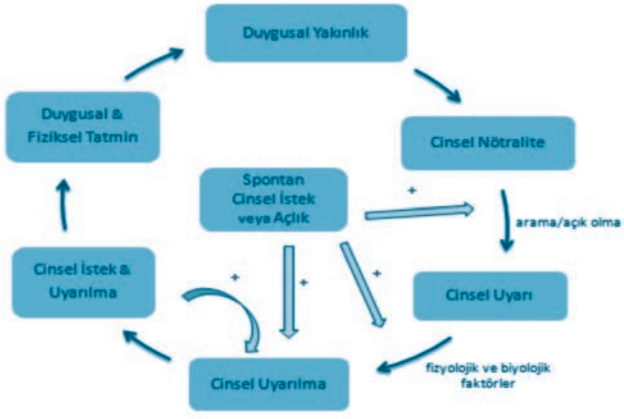
Çözülme: Orgazmı takiben gevşeme ve kendini iyi hissetme duygusu ortaya çıkar, uyarılma evresinde ortaya çıkan değişikliklerin tümü normale döner. Bu süreç erkekten kısa olup yaklaşık 5-10 dakika sürer.

Kadınlarda motivasyonel istek ön plandadır ve cinsel istek ve uyarılmanın tetiklenmesinin temelinde duygusal yakınlık ve tatmin bulunmaktadır. Bu doğrultuda Basson tarafından geliştirilmiş olan sirküler yanıt modeli kadın cinsel döngüsünde günümüzde kabul gören model olarak karşımıza çıkmaktadır (18, 19). Sirküler cinsel yanıt döngüsünün kadınlar için daha uygun bir modelleme haline gelmesindeki etkenler hem duygusal hem de fiziksel tatminden bahsetmesi, bu nedenle cinsel siklusa ilişkinin duygu boyutunu katması, cinsel tatmin için orgazmın zorunlu olmadığını ifade etmesidir (Şekil 3).

Cinsel işlev Bozukluklarının Tanı Kriterleri ve Sınıflaması

1998 yılında Ürolojik Hastalıklar Amerikan Vakfı (AFUD), FSD'yi "cinsel yanıt döngüsünü belirleyen sürecin bozulması ve/veya cinsel ilişkide ağrı duyulması" olarak tanımladı ve dört kategoriye ayırdı: cinsel istek bozuklukları, cinsel uyarılma bozuklukları, orgazm 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 (20). 2004 yılında toplanan '2. Uluslararası Cinsel Tıp Konsensus Paneli' FSD ile ilgili tanımları revize etti (Tablo 1) (21).

2015 yılında toplanan '4. Uluslararası Cinsel Tıp Konsensus Paneli' FSD ile ilgili birçok sınıflama olmasına rağmen, WHO (World Health Organisation) tarafından belirlenen ICD (International Classificati-



Şekil 3. Basson sirküler cinsel yanıt döngüsü
(Kaynak: Basson R. Human sex-response cycles. Journal of sex & marital therapy. 2001;27(1):33-43.)

Tablo 1. İkinci Uluslararası Cinsel Tıp Konsensus Paneli'nde tanımlanan kadın cinsel işlev bozuklukları.

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 uyarılmayı hissetmede belirgin azalma veya yokluk
Genital cinsel uyarılma bozukluğu	Cinsel uyaranlar ile öznel cinsel uyarılma yanıtı oluşmasına rağmenvajinal kayganlaşma gibi periferik cevabın azalması veya yokluğu
Kombine genital ve öznel uyarılmabozukluğu	Her tür cinsel uyarana rağmen duygulanım olarak cinsel uyarılmanınyokluğu ve periferik uyarılma cevaplarının belirgin azalmış olması
Israrlı cinsel uyarılma bozukluğu	Cinsel istek yokluğunda istemsiz bir şekilde genital uyarılma cevabınınsaatler veya günler boyunca sürmesi, orgazma rağmen sonlanmaması
Kadın orgazm bozukluğu	Uyarıların herhangi bir türü ile yeterli cinsel uyarılma ya da heyecan duyulmasına karşın orgazm olamama, orgazm yoğunluğunun belirginolarak azalması veya orgazmın gecikmesi
Disparoni	Vajinal ilişki sırasında ısrarlı veya tekrarlayan ağrı
Vajinismus	Kadının, vajinal ilişki istemine rağmen, ısrarlı veya tekrarlayıcı şekildepenis, veya başka bir nesnenin vajene girmesine izin vermemesi
Cinsellikten tiksinti bozukluğu	Kadının, herhangi bir cinsel aktivite beklentisinden ya da girişimindenaşırı kaygı veya tiksinti duyması

(Kaynak: Basson R, Althof S, Davis S, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. J Sex Med. 2004;1(1):24-34)

on of Diseases) kriterleri ve APA (American Psyhiatric Association) tarafından belirlenen DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) kriterleri dünya genelinde kabul gören sınıflama sistemleridir. Fakat konsensus bu iki sınıflamanın bazı tanımlamaları dışarıda bıraktığını ve hibrid bir sınıflama oluşturulması gerekliliğini de savunmaktadır. Güncel kullanımda kabul gören DSM-V (Tablo 2) ve ICD-10 (Tablo 3) tanı kriterleri tablolarda özetlenmiştir (22).

Rutin pratikte kullanılan kılavuzlar DSM-V kriterleri doğrultusunda düzenlenmiştir. DSM-V'te DSM-IV'ten farklı olarak cinsel istek ve uyarılma bozuklukları tek bir başlık altında toplanmış ve "cinsel istek/uyarılma bozukluğu" adı verilmiştir. DSM-IV'deki vajinismus ve disparoni sınıflamaları ise DSM-V'de "genitopelvik ağrı/penetrasyon bozukluğu" olarak isimlendirilmiştir (22). DSM-V'te yer alan yakınmaların "cinsel disfonksiyon" olarak adlandırılabilmesi için tüm alt gruplarda

Tablo 2. Kadın cinsel işlev bozukluğunda DSM-V tanı kriterleri

Tanılar	Tanı Kriterleri
Cinsel istek/uyarılma bozukluğu [a]	En az 6 ay boyunca cinsel isteğin/uyarılmanın, cinsel düşüncelerin/fantezilerin, partnerle cinsel aktiviteyi başlatmaya/partnerin başlatmasına açık olmanın, cinsel aktiviteden heyecan/zevk almanın, içsel/dışarıdan gelen cinsel uyaranlara yanıtın, genital/non-genital uyaranlara yanıtın yokluğu veya önemli ölçüde azalmış olması.
Kadın orgazm bozukluğu	En az 6 ay boyunca, neredeyse her zaman, tüm cinsel ilişkilerinde orgazm yaşama zorluğu ve/veya orgazm hissinin yoğunluğunda belirgin azalma olması.
Genitopelvik ağrı/penetrasyon bozukluğu [b]	Ena z 6 ay boyunca cinsel ilişki sırasında vajene penetrasyonda kalıcı veya tekrarlayan zorluklar, penetrasyon veya cinsel ilişki sırasında vulvovajinal veya pelvik ağrı, vajene penetrasyon nedeniyle/vajene penetrasyon sırasında vulvovajinal/pelvik ağrı hissetme korkusu veya kaygısı, penetrasyon girişimi sırasında pelvik taban kaslarının belirgin şekilde gerilmesi veya kasılması.
Madde veya ilaç kullanımına bağlı cinsel işlev bozuklukları	Madde intoksikasyonu, yoksunluk veya ilaca maruz kalmanın geçici etkisi nedeniyle cinsel işlevde bozulma.
Diğer tanımlanmış veya tanımlanmamış cinsel işlev bozuklukları	Tanı sınıfı için kriterleri tam olarak karşılamayan bir cinsel işlev bozukluğunun karakteristik belirtilerinin varlığı.

Kadın cinsel işlev bozukluğu tanısı konulabilmesi için, cinsel işlev bozukluğunun kişide klinik olarak belirgin şekilde sıkıntıya neden olması şarttır. Bu durum, yukarıda belirtilen tanı kriterlerinin tamamı için geçerlidir.

[a] Kadın hipoaktif cinsel istek bozukluğu ile kadın cinsel uyarılma bozukluğunu içerir.

[b] Vajinismus ve disparoniyi içerir.

(Kaynak: American Psychiatric Association: DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders. 5th edition. American Psychiatric Press, USA, 2013.)

temel tanı kiterleri; yakınmanın rekürren veya persistan olması (6 ay süre ile) ve bu yakınmanın kişide cinsellikle ilgili sıkıntı oluşturmasıdır.

Mevcut sınıflamalar arasındaki farklılıklar tablo 4'te gösterilmiştir (Tablo 4) (23).

Epidemiyoloji

Cinsel işlev bozukluğu her iki cinste de yaygın görülen bir sorun olmakla birlikte kadınlarda erkeklere oranla daha da sık görülmektedir (3, 4). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ve en geniş kapsamlı çalışma olarak bilinen PRESIDE çalışmasında (29 ülkeden 14,000 kadın katılımcı) FSD oranının %40 olduğunu saptanmıştır. Bu çalışmada cinsel isteksizlik en fazla saptanan FSD alt tipi olup (%39), bunların yaklaşık %10'una cinsellikle ilişkili sıkıntı eşlik etmektedir (24). Laumann ve ark. yaptığı bir çalışmaya 18-59 yaş arası 1.749 kadın ve 1.410 erkek dahil edilmiş, kadınların %43'ünde ve erkeklerin %31'inde cinsel işlev bozukluğu olduğu tespit edilmiştir (3). Safdar ve ark. tarafından yapılan ve 21-70 yaş evli sağlık çalışanlarının değerlendirildiği bir çalışmada kadınlarda herhangi

Tablo 3. ICD-10 göre Non-organik nedenli Seksüel Disfonksiyon

Organik Hastalıktan veya Problemden Kaynaklanmayan Seksüel Disfonksiyon	
Cinsel istek azlığı veya yokluğu	Seksüel isteğin olmaması ana problemdir, disparoni erektil disfonksiyongibi diğer seksüel sorunlara sekonder olarak gelişmez.
Cinsel tiksinti duyma bozukluğu	Partnerler cinsel ilişkide bulunma olasılığı karşısında güçlü negatif hislerle karşı karşıya kalır ve cinsel aktiviteden kaçınılmaktadır.
Cinsel zevk eksikliği	Cinsel tepkiler normal olarak gerçekleşir ve orgazm yaşanır, ancak uygun zevk eksikliği vardır.
Seksüel yanıt verememe	Kadınlarda asıl problem vajinal kuruluk veya lubrikasyon problemleridir.Sebep psikojenik veya patolojik olabilir (örn. Enfeksiyon) veya östrojen eksikliği (örneğin Menopoz sonrası).
Orgazmik disfonksiyon	Orgazm oluşmaz veya belirgin şekilde gecikir.
Non-orgazmik Vaginismus	Vajinismus, vajinayı çevreleyen kasların spazmıdır. Penis girişi imkansızya da çok ağrılıdır. Bazı lokal ağrılara sekonder olarak vajinismus görülebilir, bu durumda bu kategori kullanılmalıdır.
Disparoni	Cinsel ilişki sırasında ağrı olmasıdır.
Aşırı seksüel istek	Dönemsel olarak özelliklegeç gençlik ve erken yetişkinlik dönemlerindeaşırı seksüel istek duyma durumudur.

(Kaynak: World Health Organisation International Statistical Classifications of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) World Health Organisation, Geneva (1992))

Tablo 4. Kadın cinsel işlev bozukluğu sınıflamaları

Kadın cinsel işlev bozukluğu sınıflamaları									
	Cinsel İstek/Uyarılma Bozukluğu					Cinsel Ağrı Bozuklukları			
	Cinsel Tiksinti duyma bozukluğu	Hipoaktif cinsel istek bozukluğu	Cinsel uyarılma bozukluğu	Cinsel istek/uyarılma bozukluğu	Kadın orgazm bozukluğu	Disparoni	Vajinismus	Genitopelvik ağrı/penetrasyon bozukluğu	Non-koital ağrı
ICD-10 (1992)	X	X	X		X	X	X		
DSM-IV-Tr (2000)	X	X	X		X	X	X		
ICSM (2010)		X	X		X	X	X		X
DSM-V(2013)				X	X			X	

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; ICSM: International Consensus of Sexual Medicine; ICD: International Classification of Diseases.
(Kaynak: Latif EZ, Diamond MP. Arriving at the diagnosis of female sexual dysfunction. Fertil Steril. 2013; 100(4):898-904.)

bir alanda FSD varlığı %56 olarak raporlanmıştır (4). McCool ve ark. yaptığı ve 135 çalışmanın incelendiği bir sistematik derlemede, FSD prevalansı değerlendirilmiştir. Bu derlemeye göre premenapozal dönemdeki kadınlarda FSD oranı %40,9 olarak bildirilmiştir. Alt gruplara bakıldığında ise lubrikasyon zorluğu %20,6 iken hipoaktif cinsel istek bozukluğu %28,2 olarak bulunmuştur. Özellikle sahra altı bölgelerde ve Afrika kıtasında FSD oranı daha yüksek oranda gözlemlenmiştir (25). Özellikle menapozla birlikte FSD sıklığının giderek artmakta olduğu da önceki çalışmalarda raporlanmıştır (26). Menopoz dönemi, yaşın da getirdiği komorbit durumların varlığı nedeniyle FSD'nin tanımlanmasında ve değerlendirmesinde çeşitli zorluklarla karşılaşılmasına neden olmaktadır. Örneğin idrar kaçırması olan kadınlarda FSD görülme sıklığı, idrar kaçırması olmayan kadınlara oranla daha sık olarak raporlanmıştır (%55 vs. %42) (27). Çayan ve ark.'nın Türkiye'de yürüttüğü çok merkezli bir çalışmaya, 1217 kadın katılmıştır. FSD ve üriner inkotinans prevelansının değerlendirildiği çalışmada FSD prevalansı %52,5 olarak tespit edilmiştir. FSD'si olan kadınların daha yüksek vücut kitle indeksine sahip olduğu, daha az fiziksel aktivite yaptığı, daha yaşlı partnerleri olduğu, eğitim seviyesinin daha düşük olduğu, bilinen risk faktörleri arasında olmasına rağmen daha az oranda sigara ve alkol tükettiği görülmüştür (28).

Etiyoloji

Kadın cinsel fonksiyon bozukluklarında çeşitli etiyolojik nedenler ve risk faktörleri karşımıza çıkabilmektedir (5, 29, 30). Bu risk faktörleri eşlik eden hastalığın kendisi veya tedavsinde kullanılan ilaçların yan etkileri olarak karşımıza çıkabilmektedir.

Kronik hastalıklar: hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, kalp hastalıkları, sigara kullanımı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, karaciğer yetmezliği, uyku apnesi, diyabetes mellitus, epilepsi ve bağ dokusu hastalıkları.

Nörojenik ve Vaskülojenik nedenler: Santral ve/veya periferik sinir sistemini ilgilendiren tümör, travma, vasküler patolojiler, tabes dorsalis, multiple skleroz, alkolizme ve uyuşturucu madde kullanımına bağlı nörolojik hasarlar, klitoral ve vajinal vasküler yetmezlik sendromu, genital travma (operasyon-kırık-fazla bisiklete binmek vb.) nedenlerle iliohipogastrik/ pudental yatakta kan akımının azalması.

Jinekolojik ve Ürolojik nedenler: Gebelik, doğum, infertilite, pelvik organ prolapsusu, inkontinans, endometriozis, interstisyel sistit, böbrek yetmezliği, diyaliz, myoma uteri ve menopozda görülen genitoüriner sendrom, FSD'ye neden olabilmektedir.

Müskülojenik nedenler: Levator ani kası ve perineal membran (iskiokavernöz ve bulbokavernöz kaslar) ile ilgili patolojilerde görülebilir. Perineal kaslar orgazmik cevabın modülasyonuna katılırken; hipertonisitelerinde vajinismus, hipotonisitesinde seksüel aktivite sırasında üriner inkontinans ve pelvik organ sarkması gibi sorunlarla karşılaşılabilir.

Psikojenik nedenler: Organik bir neden olsun ya da olmasın kişinin duygu durumu, öz saygısı, beden algısı, karşılıklı ilişkiler ve cinsel beklentilerine partner cevabı, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk ve anksiyete gibi psikolojik rahatsızlıklar ve bunların tedavilerinde kullanılan bazı ilaçlar cinsel fonksiyonları önemli oranda etkileyebilir.

Hormonal/Endokrin ve diğer nedenler: Hipotalamo-hipofizer hastalıklar, tiroid fonksiyon bozuklukları, cerrahi veya medikal kastrasyon, menopoz, primer over yetmezliği ve uzun süreli doğum kontrol hapı kullanımı, aromataz inhibitörü kullanımı, kanser olgularında FSD ile karşılaşılabilir. Özellikle östrojen ve testosteron düşüklüğü üzerinden etki eder (12). Hipoaktif cinsel istek bozukluğu olan hastaların %79,1'inde, orgazm bozukluğu olanların %78,4'ünde ve cinsel ağrı bozukluğu olanların %50'sinde total ve/veya serbest testosteron seviyesinin düşük olduğu gözlenmiştir (31).

İlaçlar: Antidepresanlar (SSRI, SNRI), oral kontraseptifler, kokain, esrar, amfetaminler, antihipertansifler, diüretikler, H2 reseptör blokörleri, steroidler, antipsikotikler, benzodiazepinler, antiepileptikler.

Bu faktörler yaşlanma gibi bazen önüne geçilemeyecek yaşamsal değişimler olabilse de modifiye edilebilir çok sayıda durumu da içermektedir. Bu nedenle hekimlerin ve kadınların FSD için risk faktörlerinden haberdar olmaları, önlenebilir durumlar için zamanında ve uygun adımların atılması açısından önemlidir (5, 29, 30). 2015 yılında toplanan '4. Uluslararası Cinsel Tıp Konsensus Paneli' erkek ve kadınlarda seksüel bozuklukların risk faktörlerini belirlemişlerdir. Kadınlarda bu risk faktörleri biyolojik, psikiyatrik/psikolojik ve sosyokültürel faktörler olmak üzere 3 ana başlık altında toplamıştır (32).

1. Biyolojik faktörler: Diyabet, hiper/hipotiroidi, kardiovasküler hastalıklar, fibromiyalji, artrit, multiple sklerosis, sistemik sklerosis, metabolik sendrom, uyku apnesi, stres üriner inkotinans, histerektomi hikayesi biyolojik faktörler arasında sayılmaktadır ve komorbiditeler artıkça FSD oranının artığı gösterilmiştir. Kadın sünneti ise hem biyolojik hem de psikolojik faktörler arasında yer almaktadır.

2. Psikiyatrik/Psikolojik faktörler: Yüksek anksiyete, depresyon, piskotik rahatsızlıklar, şizofreni varlığı, antidepresan ve antipiskotik kullanımı bu sınıflamada yer almaktadır. Antipsikotikler prolaktin seviyesini artırarak ve dopaminerjik reseptörleri bloke ederek seksüel isteği azaltmaktadır.

3. Sosyokültürel faktörler: Seksüel, fiziksel ve/veya duygusal suistimaller, yalnız yaşamak, evlilik problemi yaşamak, düşük eğitim seviyesi, yoğun iş stresi, alkol, sigara ve madde bağımlılığı olanlarda FSD oranı daha fazla görülmektedir.

TANI

Medikal ve Cinsel Anamnez

Tanısal yaklaşımın ilk aşamasında medikal, cerrahi ve psikososyal hikayeyi içeren detaylı bir anamnez alınır. Kronik hasta-

lıklar ve ilaç kullanımı, madde bağımlılığı, cinsel istismar hikayesi, genital-pelvik travma, kadın sünneti, cinsel partnerin varlığı ve partnerin cinsel sorunu olup olmadığı dahil olmak üzere detaylı sorgulama yapılır. FSD tanısında ilk basamak kadının bu sorununu gündeme getirmesine fırsat oluşturmaktır. Bu amaçla "cinsel olarak aktif misiniz?", "cinsellikle ilgili herhangi bir sorununuz var mı?", "partnerinizle olan ilişkinizde kendinizi güvende hissediyor musunuz?", "daha önce cinsel istismar gibi istemediğiniz bir cinsel eyleme maruz kaldınız mı?", "cinsel ilişki sırasında ağrı duyuyor musunuz?" gibi temel sorular ilk aşamada sorulabilir. Bununla birlikte cinsel yolla bulaşan hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır (5, 33, 34). İkinci aşamada ise 1. devamlı mı yoksa tekrarlayıcı mı, 2. yaşam boyu mu yoksa kazanılmış mı, 3. ise yaygın mı yoksa durumsal mı (belirli bir partnere özel mi) olduğuna dair sorular yöneltilir (21). Cinsel anamnezde temel olarak yöneltilmesi gereken sorular özetle şunlardır:

Cinsel disfonksiyon;

- Yeni mi, kronik mi, yoksa aralıklı mı?
- Kişisel kaygıya veya partnerle ilişkide zorluğa neden oluyor mu?
- Genelleştirilmiş mi yoksa yalnızca belirli ortamlarda veya belirli bir partnerle mi ortaya çıkıyor?
- Temel cinsel probleminiz nedir (örneğin, isteksizlik, orgazm zorluğu, cinsel aktivitede ağrı)?
- Seks hayatınızda en son ne zaman memnun kaldınız? Cinsel aktivitenin sıklığını ve o zamana karşı şimdiki arzu, uyarılma ve tepki düzeyinizi tanımlayın.
- Sizi rahatsız eden bir değişikliği ne zaman fark etmeye başladınız? O sırada soruna katkıda bulunan neler olmuş olabileceğine dair bir fikriniz var mı (örneğin kısırlık, çocuk sahibi olma, depresyon, yeni ilaçlar, kanser teşhisi, menopoz, eşle ilgili sorun)?
- Stres, yorgunluk veya sınırlı mahremiyetin cinsel probleminize katkıda bulunduğunu düşünüyor musunuz?
- Siz ve/veya eşiniz, cinsel yaşamınızı iyileştirmek için herhangi bir şey denediniz mi: örneğin, tatil, erotik filmler veya kitaplar, cihazlar, danışmanlık veya seks terapisi? Müdahalelerden herhangi biri yardımcı oldu mu?
- Partnerinizi (yaş, genel sağlık durumu, ilişkinin süresi) cinsel ilgi ve işlev düzeyi de dahil olmak üzere tanımlayın (örneğin, erektil disfonksiyon)
- Partnerinizle olan ilişkinizi tanımlayın (örneğin ilgili, iletişimsel, sevgi dolu, gergin). Aileniz veya arkadaşlarınız olmadan bir çift olarak ne sıklıkla birlikte vakit geçirirsiniz? Birlikte geçirdiğiniz son tatili anlatın; cinsel sorun hala var mıydı?
- Cinsel sorununuz ilişkide strese neden oluyor mu? Partnerinizle cinsellik hakkında konuşuyor musunuz? Hiç cinsel sorunları tartışmak için bir danışman veya seks terapisti ile görüştünüz mü?

Güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılmış anketler, cinsel sorunların varlığını veya yokluğunu tanımlamak için değerli araçlardır. Bu sorgulama formlarından ba-

zıları rutin uygulamada zorlukları nedeni ile kendilerine kullanım alanı bulamazken diğerleri rutin pratiğe girmiştir (35). Bunlardan sık kullanılan ölçekler; Female Sexual Function Index (FSFI) (36), Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX) (37), Index of Female Sexual Function (IFSF) (38), Pelvic Organ Prolapse / Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ) (39), Brief Index of Sexual Functioning for Women (BISF-W) (40) ve Female Sexual Distress Scale (FSDS) (41) formlarıdır. Bu ölçeklerin Türkçe güvenirlik ve geçerlilik (validasyon) çalışmaları da mevcuttur. Kadın Cinsel İşlev İndeksi (Female Sexual Function Index-FSFI)" ülkemizde en sık kullanılan formlardan biri olup uyarılma (4 soru), kayganlaşma (4 soru), cinsel istek (2 soru), disparoni (3 soru), orgazm (3 soru) ve cinsel tatmin (3 soru) ile ilişkili durumu sorgulayan 19 soru ile cinsel işlevin farklı aşamalarını değerlendirmektedir (36).

Fizik muayene

Kadında cinsel işlevlerin değerlendirmesine yönelik fizik muayene, pelvik muayene ağırlıklı olsa da sistemik muayene de uygulanmalıdır. Eksternal genital yapıların muayenesi (kas tonusu, deri rengi, turgoru ve kalınlığı, pubik kıllanma ve dağılımı, enfektif lezyonlar, skar ve strüktürler); monomanuel ve/veya bimanuel muayene ve spekülüm ile pelvik ve iç genital organ ve yapılar (mesane-üretra-rektum-uterus-adneksler ve levator ani), vajen anatomisi, genital bölgenin hassasiyeti, vajen mukozasının bütünlüğü, enfeksiyon bulguları olup olmadığı ve lubrikasyon değerlendirilir (5). Klitoris büyüklüğü, labial yapılar, vajinal derinlik ve genişlik ile klitero-üretral mea mesafesi gibi birçok farklı ölçüm cinsel işlevle ilişkisi açısından değerlendirilmiştir. Bunlardan klitero-üretral mea mesafesinin cinsel disfonksiyonla anlamlı ilişkisi olduğu, bu mesafenin orgazm ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek prenatal androjene maruz kalmak klitero-üretral mea mesafesini artırmaktadır (42).

Tanısal Yaklaşımlar

Rutin Laboratuvar Tetkikleri

Laboratuvar çalışmalarında yarar ve maliyet hesabı yapılır ve gereksiz test isteminden kaçınılır. İhtiyaç halinde (örneğin eşlik eden ek hastalık veya menapoz şüphesinde etiyoloji araştırmak için) kan biyokimyası ve hormonal testlere başvurulabilir. Serum androjen düzeyleri cinsel fonksiyon bozukluğu ile zayıf olarak ilişkili bulunmuş ve cinsel fonksiyonun bağımsız prediktörü olarak kabul edilmemiştir. Seks hormonlarının cinsel fonksiyonlara etkileri açısından referans değerler de henüz bulunmamaktadır ve biyokimyasal düzeylerine bakılması tartışmalıdır (43).

Özel Testler

Özel testler özellikle kadında normal cinsel aktivite ve cinsel işlev bozukluklarını değerlendirmek üzere geliştirilen ve kullanılan testlerdir.

Lubrikasyonunun Değerlendirilmesi: Platin veya cam elektrotlarla vajinal sekresyonlardan veya kağıt çubuklarla vajinal yüzeyden pH ölçülür. Test kolay ve ucuzdur. Ancak enfeksiyon varlığı ve östrojen etki-

lenimine göre değişiklik göstermesinden dolayı güvenilirliği zayıftır. Kadında normal vajinal pH 3.5-4.5 arasındadır. Atrofik vajinitte veya kandidiyaziste pH yüksekliği görülebilir (42, 44).

Dupleks Doppler Ultrasonografi: Cinsel uyarılma sırasında, iliohipogastrik-pudental arteryel yatakta kan akışı artışının bir sonucu olarak klitoral, labial ve vajinal erektil dokularda volüm artışı olur. Klitoral ve labial vasküler yapıların (11 MHz bir probla) değerlendirilmesi, uyarılmaya cevabın yeterli olup olmadığının belirlenmesini sağlar. Topikal %2 Alprostadil kullanımı ile uyarılma cevabı daha iyi değerlendirilir. Test ucuz, hızlı, noninvaziv ve güvenilirdir. Vasküler cevabın yanısıra genital yapıların anatomisi ve aralarındaki ilişkiler açısından da fikir verir. Artefakt minimaldir. Bakan kişiye bağımlı olması ve teknikteki standardizasyon sorunları dezavantaj oluşturabilmektedir (42, 44).

Vajinal/Labial/Klitoral Fotopletismografi: FSD olan kadınlarda 1967'den beri kullanımda olan noninvazif vasküler bir testtir. Vajinal/labial/klitoral kan akımı ve nabız genliğini ölçerek ilgili yapılardaki kanlanma hakkında kantitatif veri sağlar. Kolay uygulanabilmesi, kolay yorumlanabilmesi, noninvazif ve düşük maliyetli olması açısından avantajlıdır. Bununla birlikte hareket sırasında artefakt oluşturabilmesi taktil uyarılma veya orgazm sırasında kullanımını sınırlandırmaktadır (42, 44).

Oksijen-Isı 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 uyarılmayı ve orgazmı değerlendirmek için etkin bir yöntem olduğu rapor edilmiştir (44).

Noninvaziv Termografi: Cinsel aktivitenin her aşamasında termografik fotoğraflar çekerek uyarılabilir yapıların kan akımındaki artışına bağlı oluşan termal değişiklikler kaydedilir. Noninvaziv olarak uyarılma ve orgazm yanıtı hakkında kantitatif veriler üzerinden değerlendirme imkanı sunması avantaj, yorumlanması için tecrübeli bir uzmana ihtiyaç olması dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır (44).

Genital Somatosensorial Testler (EMG, SEP, QST, Biyoteziometri): Yüzeyel ve derin duyusal iletiyi, iletinin düzeyini ve bütünlüğünü ölçmeyi amaçlarlar. Özel donanım gerektirmesi, nöronal patolojilerde bulguların çakışması ve yorumlamadaki güçlükler dezavantajlarıdır (42, 44).

Pelvik Taban Kas Elektromyografi: Dispareonisi olan kadınlarda taktil veya penetran uyarıya karşı yüzeyel pelvik taban kasları normalden yüksek veya abartılı yanıtlar oluşturmaktadır. Bu yanıtın ortaya koyulması amacıyla kullanılmaktadır (45).

Transperineal 3 Boyutlu Ultrasonografi ile Levator Hiatus Ölçümü: Levator hiatus açıklığı pelvik relaksasyonu gösteren bir parametredir. Pelvik taban laksitesi veya levator kas zayıflığı, cinsel işlev bozuklukları ve özellikle de uyarılma ve orgazm ile ilişkili bulunmuştur (46).

Vajinal Manometri: Pelvik taban kas kuvveti ölçümü yapmaktadır. Postmenapozal dönmede pelvik taban kas kuvvetindeki azalma, FSD ile ilişkili olabilmektedir (47).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Kontrastlı veya kontrastsız pelvik ve/veya kraniyal MRG çalışmaları yapılmaktadır. Genital anatomiyi son derece hassas şekilde görüntülemesi en önemli avantajıdır. Pahalı olması, metal protez vb. varlığında çekim yapılamaması ve değerlendirme süresinin uzunluğu önemli dezavantajlarıdır. Normal cinsel uyarılma cevabında MRG ile klitorisin glans, kruslar ve gövdesinde meydana gelen dolgunluk görüntülenebilir. Vajen mukozası boyutu ve sinyal yoğunluğunda herhangi bir artış görülmemektedir. Koitus sırasında MRG yapılması ve genital yapılar arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi tanısal araç olarak kullanılabilir (44, 48). Fonksiyonel veya dinamik MRG kullanılarak, cinsel aktivitenin seyrinde, beyinde aktivasyon artışı gözlenen bölgelerin belirlenmesi sağlanabilmektedir. Cinsel uyarılma ile aktive olan beyin bölgeleri; posterior temporooksipital korteks, paralimbik bölgeler ve anterior singulat korteks gibi görme ile ilgili alanlarla ilişkili bulunmuştur (44, 49).

Psikososyal/Psikoseksüel Değerlendirme

Cinsel işlev bozukluğuna neden olan komorbiditelerin dışlanmasına rağmen devam eden cinsel disfonksiyonun varlığında, hasta seks terapistine yönlendirilmelidir. Seks terapistleri, cinsellik konusunda özel uzmanlığa sahip yüksek eğitimli danışmanlardır.

TEDAVİ

Kadın cinsel işlev bozukluğunun tedavisi etyolojiye, kadının ve/veya partnerinin beklentisine, yaş grubuna, risk faktörlerine ve eşlik eden patolojilerin varlığı gibi durumlara bağlı olarak planlanan, çok yönlü değerlendirmelerin yapıldığı zor bir süreçtir. Bu nedenle tedavinin seks terapisi konusunda deneyimi olan ürolog, jinekolog, psikiyatrist, yine bu konuda uzmanlaşmış psikolog ve terapistlerden oluşan bir ekip tarafından multidisipliner ve multimodal bir yaklaşımla uygulanması gerekmektedir. Öncelikle bilinen organik (anatomik, metabolik ve enfeksiyöz) nedenler düzeltilmeli, ardından hastanın eğitimi ile tedaviye başlanmalıdır. Kadınlar, normal cinsel işlev ile ilgili fizyolojik değişiklikler konusunda bilgilendirilmelidir (5, 32, 42). Her ne kadar FSD'li hasta sayısının yüksek oranda olduğu gösterilmiş olsa da bu grup hastalar için FDA tarafından onaylanmış az sayıda tedavi seçeneği vardır (42, 50-52): Bunlar: i. Eros klitoral terapi cihazı (cinsel uyarılma bozukluğunda), ii. Konjuge östrojen tedavisi (şiddetli disparonide),iii. Filibanserin (premenopozal cinsel uyarılma bozukluğunda),iv. İntravajinal DHEA (disparoni ve vulvovajinal atrofide) ve v. Bremelanotide (premenopozal cinsel istek/uyarılma bozukluğunda)

1. Davranış Terapisi/Psikoterapi

a. Hasta eğitimi: Ürolog veya özel eğitimli hemşire veya teknisyenler ile aşağıdaki konu başlıklarını içerecek şekilde eğitimler verilmelidir (5,19,33):

- ✓ Cinsellik hakkında konuşmak ve dinlemek <
- ✓ Cinsellikle ilgili normal anatomiyi bilmek
- ✓ Normal cinsel fonksiyonu bilmek
- ✓ Sağlıklı bireyler arasındaki doğal farklılıkları bilmek

b. Yaşam tarzı değişiklikleri ve alternatif tedaviler: Öncelikli olarak cinsel sağlığı korumak ve ikincil olarak FSD'de düzelme elde etmek amacıyla temel tedavilere ek olarak uygulanmaktadır (5,19,33):

- ✓ Sağlıklı beslenme
- ✓ Düzenli fiziksel aktivite
- ✓ Risk faktörlerinin ortadan kaldırılması (sigara, alkol, metabolik sendrom vs.)
- ✓ Stres faktörlerinin azaltılması
- ✓ Gevşeme egzersizleri (yoga vb. yöntemler önerilebilir)
- ✓ Yoğunlaşma (dikkat toplama) egzersizleri
- ✓ Akapunktur

c. Psikoterapi: Psikoterapide partnerlerin cinsellikten birlikte keyif alabilmelerine odaklanılır. Hem cinsellikte hem de karşılıklı ilişkilerinde çiftin iletişimlerini artırabilmeleri ve olumlu duyguları ortaya çıkarabilmeleri için danışmanlık verilir. Sonuç olarak ilişkiyi samimi ve güvenli bir birlikteliğe dönüştürebilmeleri konusunda yardımcı olunması hedeflenir.

- ❖ **Psikanalitik model (Sigmund Freud):** Özellikle seksüel travma öyküsü olanlarda tercih edilebilecek bir psikoterapi tekniğidir. Hastaların zihinsel süreçleri üzerine bilinçdışı unsurların etkisini ortaya çıkarmayı amaçlar. Analistin amacı; hastanın fark edemediği veya bilinç dışı ortaya çıkan ve hastanın yaşamını ve ilişkilerini olumsuz etkileyen ilişki kalıplarının hasta tarafından fark edilmesine yardım etmektir (53).
- ❖ **Seks terapisi (Bill Masters & Virginia Johnson):** Cinsellik eğitimi, koit yasağı ve daha sonra birbirini takip eden duyumlara odaklanma (sensate focus) egzersizlerini içermektedir. Seks terapisinde kullanılan davranışsal ve bilişsel terapötik müdahaleler mastürbasyon egzersizleri ve optimal klitoral uyarılmaya izin veren koital teknikler gibi kadının cinsel uyaranları tanımlayabilmesini ve orgazm hissini deneyimlemesini hedefleyen erotik stimülasyon egzersizlerdir. Cinsel isteği etkileyen faktörler hakkında eğitim; cinselliğe dair olumsuz düşüncelerin yeniden yapılandırılmasını, cinsel fantezi eğitimini içermektedir. Duyumlara odaklanma (sensate focus), dokunma yoluyla ortaya çıkan zevkli duyumlara odaklanmayı ve hedefe yönelik (orgazm, ereksiyon, vb.) dikkati devreden çıkararak performans anksiyetesini azaltmayı hedefleyen davranışsal bir tekniktir. Tüm bu uygulamalar aşama aşama cinsel davranış örüntülerindeki sorunları düzeltmeyi, cinsel tutumu ve benlik imajını olumlu hale getirmeyi hedeflemektedir (54).
- ❖ **Bilişsel davranışçı terapi:** Olumsuz benlik saygısı, fiziksel yakınlaşma-

ların mutlaka koit ile sonuçlanacağı kaygısından kaynaklanan partnerden kaçınma davranışı, gerçekçi olmayan performans beklentileri ve kişinin kendi cinsel yanıtları hakkındaki olumsuz fikirler gibi cinsel istek/uyarılmayı engelleyici düşüncelerin hedef alındığı bilişsel yeniden yapılandırmadır. Seks terapisinin yetersiz kaldığı veya uygun olmadığı durumlarda yararlı olabilmektedir (55, 56).

- **Bilinçli farkındalık terapisi:** Bu teknikte, "yaşanan ana" odaklanılmalıdır. Olumsuz düşünce ve deneyimler konusunda amaca yönelik ve yargılamaksızın farkındalık kazanılması hedeflenir. Bilişsel davranışçı terapide, olumsuz düşüncenin temeline inilerek olumlu düşünce ile yer değiştirmesi sağlanmaya çalışılırken, bilinçli farkındalık terapisinde olumsuz düşüncenin sadece bir düşünce olduğu ve gerçeği yansıtmadığı kabul edilerek olumsuz düşüncenin etkisiz hale getirilmesi amaçlanır. Zihnin olumsuz düşüncelerden sıyrılması ve bu sayede odak noktasına cinsel zevk ve duyumların alınması sağlamaktadır (56, 57, 58).

2. Medikal Tedavi

a. Hormon replasman tedavisi

Östrojen replasmanı: Yaş ve menopozla östradiol seviyesi düşer. Östrojen düzeyi <50 pg/ml olursa cinsel sorunlar görülür. Östrojen tedavisini doğrudan cinsel istek, uyarılma ve orgazmik bozuklukta kanıta dayalı etkinliği gösterilememiştir (12,51). 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 testosteronla 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, 12, 42). Ciddi disparoninin tedavisinde konjuge östrojen kullanımı FDA tarafından onaylanmış (seviye 1 derece A) etkin bir tedavi seçeneğidir (12, 42, 50). Östrojen yerine koyma tedavisinde, oral östrojen kullanımı dolaşımdaki SHBG'yi arttırıp serbest testosteronu düşüreceğinden, topikal östrojen kullanımı tercih edilmelidir (12, 42).

Androjen replasmanı: Androjen replasman tedavisi (oral, transdermal yama, implant vs) cinsel istek başta olmak üzere seksüel fonksiyonları anlamlı şekilde artırır. Androjen replasmanında hangi androjenin, hangi yolla (oral, IM enjeksiyon, bukkal, subkütan implant, transdermal yama, krem, jel), hangi dozda, ne kadar süre ile kullanılacağı ve etkinliğin nasıl değerlendirileceği hususunda tam bir fikir birliği yoktur. Transdermal kullanılan ürünler ile olası yan etkiler en aza indirilir. Testosteron kullanan her hastada, laboratuvar ile serum testosteron düzeyi izlenme-

li ve fizyolojik düzeyin üzerine çıkılmamalıdır. Androjen replasmanına başlamadan önce, kan östrojen seviyesine bakılmalı ve yeterli bulunmaz ise öncelikle östrojen replasmanı yapılmalıdır. Tedavi planlamasında kontrendike durumlar ve yan etkiler dikkate alınmalıdır (5, 13, 14, 42, 51, 59). Ciddi kardiyovasküler patolojilerin varlığı, meme kanseri varlığı, ağır polisitemi, hepatik hastalık, ciddi akne ve kıllanma varlığında kontrendikedir. Yan etkileri kıllanma, 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 mümkündür (5, 13, 14). Testosteron, kadınlarda cinsel istek bozukluğunda etkili ilaçlardan biri olmasına rağmen FDA onayı bulunmamaktadır. Buna rağmen çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda, perimenopozal, doğal ve/veya cerrahi postmenopozda hormonal tedaviye testosteronun eklenmesi ile sadece cinsel istek değil, aynı zamanda cinsel uyarılma ve orgazm işlevinin de iyileştiği gösterilmiştir. Premenopozal kadınlarda ise testosteron tedavisi ile ilgili veriler tartışmalı olmakla birlikte cinsel istek azlığı olan premenopozal kadınlarda testosteron tedavisiyle cinsel istek artışı gösterilmiştir (42, 60, 61). Androjen prekürsörü olan DHEA kullanımının perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda istek, uyarılma, orgazm ve cinsel memnuniyeti artırdığı gösterilmiştir (62). FDA, 2016 sonlarında disparoni ve vulvovajinal atrofi tedavisinde intravajinal DHEA kullanımına onay vermiştir (52).

Tibolon: Sentetik bir steroid olan Tibolon östrojenik, progestojenik ve zayıf androjenik bir üründür. Tibolone, dolaşımda SHBG'yi düşürüp serbest testosteronu artırarak androjenik katkı sağlar (12). Replasman tedavisinde aralıksız ve 2.5 mg/gün dozunda kullanılır. Cinsel istek/uyarılma ve klitoral kanlanmada kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gösterilmiştir. Ciddi bir yan etki ise belirlenmemiştir (5, 62). Vulvovajinal atrofi ve disparoni tedavisinde etkin kullanımı rapor edilmiştir (kanıt düzeyi IA) (12).

Oksitosin: Doğal nanopeptiddir. İntranazal oksitosin kullanımı ile cinsel uyarılma, orgazm yoğunluğu ve cinsel tatminde iyileşme bildirilmiştir. Bununla birlikte çalışmaların kanıt düzeyi ve rutin tedavide önerilme oranı düşüktür (51, 63-65).

b. Vazoaktif ajanlar

PDE-5 inhibitörleri: Etkileri erkeklerdeki kadar belirgin olmamakla birlikte PDE-5 inhibitörleri cGMP katabolizmasını yavaşlatarak, cGMP-NO üzerinden, klitoris ve vajenin düz kaslarını gevşetir ve genital organlara kan akımını artırırlar (66). Kadın cinsel uyarılma bozukluklarının tedavisinde, tek başına ya da diğer vazoaktif ajanlarla birlikte kullanılabilmektedir. Ancak özel gruplar dışında, etkinliği erektil disfonksiyondaki kadar anlamlı 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 düzelme gözlenmiş-

tir. Cinsel istek ve uyarılma bozukluğu olan kadınlarda sildenafilin etkilerini değerlendiren birçok çalışmada cinsel uyarılma, orgazm ve genel cinsel tatminde anlamlı iyileşmeler rapor edilmiştir. Medulla spinalis travmaları, diyabetik hastalar ve multiple sklerozda tek başına veya testosteron ile kombine edilerek kullanımının cinsel istek ve uyarılma bozukluklarında etkili olduğu kaydedilmiştir (36, 42, 51, 66-68). Klinik kullanımda kısmen düşük olan etkinlik ve kişiden kişiye değişen bir etkinliğe sahip olması, FSD'nin multifaktöriyel etiyolojisi ve kompleks yapısı ile açıklanmaya çalışılmıştır. FSD'de PDE-5 inhibitörlerinin kullanımı ile ilgili güncel literatürde daha uygun hasta seçimi, kombine hormon replasmanları gibi faktörlerle eskiye nispetle çok daha başarılı sonuçlar bildirilmektedir (42, 66). Yan etkiler doza bağımlı olarak artmakta olup baş ağrısı, bulantı, görme problemleri %2-6 oranında görülen ilaç bırakma nedenleridir (42, 66).

Flibanserin (Addyi®): Hormonal olmayan, merkezi etkili bir ajan olup postsinaptik 5-HT1A reseptör agonisti, 5-HT2A reseptör antagonisti ve dopamin D4 reseptör parsiyel agonisti olarak etki göstermektedir. Üst merkezlerde nörotransmitter dengesini düzenler (dopamin ve norepinefrini artırıp seratonini düşürür) ve bu merkezi etki ile ilişki sıklığı, istek, uyarılma ve orgazm yoğunluğunda artma gibi hemen her alanda cinsel işlev bozukluğunu giderir. Premenapozal ve postmenopozal kadınlarda cinsel istek bozukluğu tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak 2015 yılında premenopozal kadınlarda hipoaktif cinsel istek bozukluğu (edinilmiş jeneralize tip) tedavisi için FDA onayı aldı. Premenopozal hastalarda, 24 hafta boyunca her gece 100 mg oral flibanserin alan kadınlarda plaseboya kıyasla cinsel istek seviyelerinde ve buna bağlı sıkıntıda %50 nin üzerinde anlamlı iyileşme gösterilmiştir. Ancak HSDD için onaylı ilk ve uzun süre tek ilaç olmasına rağmen, beklenen düzeyde yaygın kullanıma ulaşmamıştır. Bu durumun nedenleri olarak mide bulantısı (en sık), sedasyon, baş dönmesi ve yorgunluk gibi yan etkilerin varlığı sonucu etkinliğin beklentileri karşılayamaması ve ilaca erişimin sigorta kapsamında olmaması gösterilmektedir. Alkolle birlikte alındığında ciddi hipotansiyon ve senkop riski vardır ve birlikte alımdan kaçınılmalıdır (42, 51, 69, 70). Çalışmalarda postmenopozal kadınlarda da benzer etkinlik gösterilmiştir, ancak bu grup için henüz endikasyon onayı yoktur (71).

Bremelanotide (Vyleesi®): Sentetik bir melanokortin analoğudur. Melanokortin 3 ve 4 reseptörleri üzerinde agonistik etki gösterir. Premenapozal dönemdeki kadınlarda hipoaktif cinsel istek bozukluğunda (HSDD) kullanımı, Haziran 2019 da FDA tarafından onaylanmıştır. İlaç, cinsel aktiviteden en az 45 dakika önce deri altı enjeksiyon (1,75 mg) olarak uygulanır. Özellikle cinsel istek ve cinsel tatminde artış sağladığı gösterilmiştir. Yaygın yan etkileri; mide bulantısı (%40; çoğunlukla ilk enjeksiyonda), kusma, kızarma, baş ağrısı ve hiperpigmentasyona olarak rapor edilmiştir. Bazı kadınların kan basıncında geçici bir artış gözlenmiştir. Bu nedenle bremelanotid, kontrolsüz hipertansiyonu veya bilinen

kardiyovasküler hastalığı olan kadınlarda kullanılmamalıdır. Hayvan çalışmalarında fetal malformasyonlarla ilişkilendirilmiştir, bu nedenle etkili doğum kontrolü kullanıldığından emin olunmalıdır. Flibanserin ile karşılaştırıldığında bremelanotidin bir avantajı, her gün kullanmak yerine beklenen cinsel aktiviteden önce alınması, potansiyel olarak riskleri ve yan etkileri azaltması ve günlük ilaç alma ihtiyacını ortadan kaldırmasıdır. İlişkili mide bulantısı ve kusma, bazı kadınlar için kabul edilebilirliği sınırlayabilir. Menopoz sonrası kadınlar için şu anda onaylanmamış olmasına rağmen, bremelanotidin benzer şekilde etkili olmayacağına dair hiçbir fizyolojik neden yoktur; ancak potansiyel kardiyovasküler yan etkiler daha yaşlı bir popülasyon için riski artırabilir (72-74).

Bupropion: Depresyon tedavisinde FDA onaylı bir aminoketon antidepresandır. İngiltere'de sigara bırakma programlarında kullanılmaktadır. Norepinefrin ve dopamin gibi merkezi nörotransmitterler üzerinden etki gösterir (dopaminerjik aktiviteyi artırır). Bupropion'un premenopozal, postmenopozal, depresif ya da depresif olmayan tüm cinsel uyarılma bozukluğu olan kadınlarda cinsel fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Depresyonu olmayan hipoaktif cinsel istek bızukluğu olan kadınlarda cinsel isteği artırdığı da gösterilmiştir. Testosteron düzeyinin normal veya normalin biraz üstünde olması bubropion etkinliğini artırmaktadır. Yan etkileri son derece sınırlı sayıdadır ve kabul edilebilir niteliktedir (baş ağrısı, döküntü, uykusuzluk) (42, 75, 76).

Fentolamin ve Yohimbine: Düz kas gevşemesi yoluyla vazodilatasyona neden olan α-andrejenik antagonistlerdir. Fentolamin'in, uyarılma bozukluğu olan menopozlu kadınlarda cinsel uyarılma ve lubrikasyonu iyileştirdiği gösterilmiş olmakla birlikte, yohimbin ile cinsel uyarılmada herhangi bir klinik iyileşme bildirilmemiştir (42, 77).

Apomorfin: Üst merkezlerde cinsel istek ve uyarılmayı kontrol eden dopamini aktive ederek etki eder. FSD'de apomorfin kullanımı ile özellikle orgazmik bozukluğu olan kadınlarda daha belirgin olmak üzere cinsel uyarılma ve orgazm fazlarında objektif (uyarılabilir yapılarda engorjman ve vajinal lubrikasyon gibi) ve subjektif cevaplarda iyileşme bildirilmiştir. Günlük apomorfin kullanımı ile orgazm, cinsel ilişki ve tatmin olma sıklığında artış rapor edilmiştir (76, 78).

L-Arginin: nitrik oksit öncülü L-arginin içeren mikst besin takviyelerinin kullanımı ile hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalarda cinsel işlevin hemen her alanında iyileşmeler rapor edilmiştir (79).

Prostaglandin E1: Premenapozal ve post menopozal kadınlarda topikal kullanımda klitoral-vajinal yatakta kan dolaşımını anlamlı düzeyde artırdığı, plasebo kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir. Uyarılma, orgazm ve genel cinsel tatmini arttırdığı bildirilmiştir. Önemli bir yan etki gözlenmemiştir (80, 81).

Vajinal Diazepam: Disparonide supozituvar formda denenmiştir. Disparonide anlamlı azalma sağlamış olsa da cinsel fonksiyonlarda genel olarak anlamlı değişiklik sağladığı gösterilememiştir (51).

3. Mekanik Cihazlar ve Fizyoterapi

a. EROS klitoral vakum cihazı: Cinsel uyarılma ve orgazm bozukluğunda kullanımı için FDA tarafından onaylanmış bir üründür. Klitoris, vestibül ve labia minörlere haftada 3-4 kez, 2-3 ay süre ile her seansta 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 (82, 83).

b. Sakral nöromodülasyon (Interstim®): İlgili sinirlerin iğne yardımı ile doğrudan veya deri üzerinden dolaylı olarak uyarılması sonucu bölgedeki damarsal yapılarda kanlanma artışı sağlanır. Yüzeyel problar hem noninvazivdir hem de etkinlik bakımından iğne problarla aynıdır. Cinsel işlevin hemen her alanında skorlarda iyileşme kaydedilmektedir. Ancak yaşam kalitesi skorları ile cinsel fonksiyon skorları arasında bir korelasyon gözlenmemiştir (51, 84, 85).

c. Vajinal dilatörler: Çeşitli büyüklük ve şekillerdeki (tüp, koni, buji) dilatatörlerin uygulanması, vajinismus veya vajinal penetrasyon bozukluğunda en yaygın olarak kullanılan ve kökeni eskilere dayanan bir uygulamadır. Davranışsal cinsel tedavi yaklaşımlarından olup, hastanın genital bölgesini tanıması ve pelvik kasları yönetmeyi öğrenmesi hedeflenir. Uygulamada %100'e varan tedavi oranları raporlanmaktadır (51).

d. Fizyoterapi: Pelvik tabana manuel masaj, biyofeedback, elektiriksel uyarı gibi fizik tedavi uygulamaları ile pelvik taban bozukluğunun neden olduğu cinsel ağrı/penetrasyon bozukluğu başta olmak üzere cinsel işlev bozukluklarının hemen her alanında başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Cinsel fonksiyonlardaki iyileşmeler öz değerlendirme formları gibi kalitatif ya da elektromyografi vb. cihazlarla kantitatif olarak ölçülebilir (86-88).

e. Botulinum Toxin A (Botox®): Vajinismus, vulvodina veya diğer penetrasyon bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bulbospongioz ve bulbokavernöz kaslar başta olmak üzere introitus çevresindeki kaslara 20-40 IU gibi farklı protokollerle uygulandığında başarılı sonuçlar rapor edilmiştir. Ancak kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır (51).

4. Cerrahi Tedavi

a. Sirkümsizyon (Klitoral fimozis cerrahisi): Klitoral fimozis cinsel fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda 1/3 oranında görülebilmektedir. Cerrahi (sirkümsizyon) 2. ve 3. derece fimoziste önerilebilir. Klitoral prepisiumun kesilmesi, cinsel aktivitede klitorisin kolayca dışarı çıkmasını ve uyarılmasını sağlar (89, 90). Cerrahi terapötik sirkümsizyon, kadın genital mutilasyonu

(kadın sünneti) ile karıştırılmamalıdır. Kadın sünneti, uyarılabilir genital yapıların çıkarılıp perinenin sadece idrar akışına fırsat verecek şekilde kapatıldığı bir tür sakatlandırma işlemi olup WHO başta olmak üzere sağlıkla ilişkili kurum ve kuruluşların tamamının karşı çıktığı bir sağlık sorunudur (91, 92).

b. Vestibülektomi: İlk defa 1981 yılında tanımlanmış, zaman içinde modifikasyonlara uğramıştır. Sınırlı sayıda prospektif 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 bir tedavi metodudur. Tedavi sonuçlarında yüksek hasta memnuniyeti raporlanmaktadır (5, 93, 94).

c. Pelvik taban rekonstrüksiyonu: Pelvik organ sarkması, üriner ve fekal inkontinans gibi pelvik taban bozukluğu olan kadınlarda, cinsel sağlık da sıklıkla olumsuz etkilenmektedir. Rekonstrüktif cerrahi tedaviler çoğunlukla cinsel fonksiyonları olumlu etkilemekte ve cinsellikle ilişkili yaşam kalitesi skorlarını anlamlı şekilde artırmaktadır (95, 96).

d. Enfekte kistlerinin drenajı: Medikal tedavi başarısız olursa insizyon, drenaj ve zaman zaman da kistin ağızlaştırılması gerekebilir (5).

5. Sınıflandırılamayan Tedaviler

Persistan cinsel uyarılma bozukluğu başta olmak üzere özel hasta tiplerinde olgu sunumları şeklinde başarılı tedavi seçenekleri raporlandırılmıştır (97-99). Dopamin D2 reseptör antagonisti, antiepileptikler, elektrokonvülsif terapi ve hipnoterapi bu grupta yer almaktadır.

Cinsel işlev bozukluklarında, FSD'nin alt tiplerine yönelik tedaviler tablo 5, 6, 7 ve 8'de ana hatlarıyla gösterilmiştir.

Tablo 5. Hipoaktif cinsel istek bozukluğunda tedavi

Bu grup hem en sık görülen hem de tedavide de en çok zorlanılan gruplardan birisidir. HSDD için tedavi planlamasında cinsel isteği oluşturan üç bileşenden (dürtü, biliş ve motivasyon) biri veya birkaçında bozulma mevcuttur.
• Yaşam tarzı değişiklikleri • Düzenli egzersiz • İsirahat, gevşeme egzersizleri • Stres yönetimi • Sigara ve alkol alımının kontrol edilmesi
• Çift terapisi • Partnerle ilişkide değişiklikler • Partner ile seks hakkında konuşma • Seks için farklı yer, zaman ve pozisyonların denenmesi
• Farmakolojik tedavi • Testosteron • Bupropion • Bremelanotide • Tibolon • Filibanserin
• Psikoterapi

Tablo 6. Cinsel uyarılma bozukluğunda tedavi

Öncelikle uyarılma bozukluğunun alt tipi belirlenmeli ve tedavi bu doğrultuda planlanmalıdır.
• Yaşam tarzı değişiklikleri • Sağlıklı beslenme • Stres yönetimi • Gevşeme egzersizleri • Sigara ve alkol alımının kısıtlanması
• Çift terapisi • Kadına ve partnerine cinsellik hakkında doğru bilgilendirme yapılması • Partnerle ilişkide değişiklikler için motivasyon sağlanması • Partnerin birbirleriyle seks hakkında konuşabilmesi • Seks için farklı yer, zaman ve pozisyonların denenmesi
• Farmakolojik tedavi • Östrojen • Testosteron • Tibolon • Bremelanotide • Bupropion • Filibanserin • Prostaglandin E1 • PDE-5 inhibitörleri • L-arginin • Kayganlaştırıcı jeller
• EROS klitoral stimülasyon cihazı
• Psikoterapi
• Cerrahi uygulamalar
• Persistan cinsel uyarılma bozukluğunda lokal anestezik, antiepileptic veya elektrokonvulsif terapi

Tablo 7. Orgazm bozukluğunda tedavi

Primer anorgazmik kadınlarda aşikar bir organik sebep yoksa doğru bir cinsel eğitim, cinselliğini keşfe imkan tanıma ve mastürbasyon ödevleri gibi bilişsel davranışçı terapi yöntemi ile sonuç alınabilir. Kazanılmış anorgazmi, genellikle antidepresan ilaçlara ikincildir ve tedavinin yeniden düzenlenmesi ile iyileşebilir.
Bilişsel davranış tedavisi (seks terapisi) • Eğitim (kadının bedeninin tanıması hedeflenir) • Sensate fokus • Direkt mastürbasyon
Seksüel uyarının artırılması (pozisyon değişikliği, vibratör vs)
Hormon yerine koyma tedavileri (östrojen, tibolon, testosteron)
Bupropion, Filibanserin
Nitrik oksit salınımlı sistemler (PDE-5 inhibitörleri, L-Arginin, Yohimbin)

Tablo 8. Genitopelvik 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 etmemek (yeterli noncoital cinsel uyaranla cinsel uyarılma cevabını bekleme) • Kayganlaştırıcı jel kullanımı
Östrojenizasyon
Sistematik duyarsızlaştırma, fizyoterapi, gevşeme egzersizleri
Ağrı yolağının değiştirilmesi (gabapentin)
Antidepresanlar (trisiklik, SSRI)
Pisikoterapi
Cerrahi tedavi (vulvar vestibulektomi, kist drenajı)

ÖZET

- Kadın cinsel işlev bozukluğu, cinsel istek eksikliği, uyarılma bozukluğu, orgazma ulaşamama, cinsel aktivite ile ağrı veya bu sorunların bir kombinasyonu gibi farklı biçimlerde olabilir. Bir işlev bozukluğunun teşhis edilebilmesi için cinsel sorunun kişisel sıkıntı ile ilişkilendirilmesi gerekir. Tedavi, cinsel işlev bozukluğu tanı veya tanılarına ve altta yatan fiziksel, psikolojik ve ilişki faktörlerine göre planlanmalıdır.
- Cinsel aktivite ile ilgili sorular açık uçlu ve yargılayıcı olmamalıdır. Bir hastanın cinsel partnerlerinin cinsiyeti veya sayısı ya da hastanın "cinsel aktiviteyi" nasıl yorumladığı hakkında varsayımlarda bulunulmamalıdır.
- Cinsel işlev bozukluğu nedeniyle tedavi planlanan kadınlar, altta yatan faktörler açısından tam olarak değerlendirilmelidir. Değerlendirme fiziksel ve pelvik muayeneyi içermelidir. Birçok hasta birden fazla sorunla başvurur ve etiyoloji multifaktöriyel olabilir (örneğin cinsel ağrısı ve libido azalması olan bir kadın). Cinsel işlevi değiştirebilecek tıbbi veya psikiyatrik durumlar (örneğin, depresyon, artrit, menopozun genitoüriner sendromu, pelvik ağrı, anemi, ilaçlarla ilgili cinsel sorunlar, idrar ve gaita inkontinansı) değerlendirilmeli ve diğer tedaviler düşünülmeden önce bu muhtemel etiyolojiler tedavi edilmelidir. Yönetim planı yapılırken partnerlerin sorunları ortak olarak ele alınmalıdır. Çoğu kadın için farmakolojik olmayan seçenekler başlangıç tedavisi olmalıdır.
- İlk aşama tedavi önlemleri genellikle vajinal kayganlaştırıcılar ve nemlendiriciler, yaşam tarzı değişiklikleri (örneğin; stres ve yorgunluğun azaltılması, eşlerle geçirilen kaliteli zamanın artırılması, cinsel repertuarına yenilik getirilmesi ve vücut imajının iyileştirilmesi) ve çift ve/veya seks terapisini içerir.
- Bir seks terapistine veya çift danışmanına yönlendirmek, cinsel işlev bozukluğu için oldukça etkili bir müdahaledir.

Psikiyatrik bozukluğu olan, özellikle psikotrop ilaç kullanan kadınlar için, cinsel işlevin yönetimi genellikle cinsel sorunu yöneten klinisyen ile hastanın psikiyatristi arasında iletişimi gerektirir. Pelvik fizyoterapistlere, pelvik taban hipertonusu (vajinismus), pelvik ağrı, idrar veya fekal inkontinans veya pelvik organ prolapsus dahil olmak üzere belirli sorunları ele almak için sıklıkla ihtiyaç duyulur.

- Farmakolojik tedavi, cinsel bir bozukluk (sürekli veya tekrarlayan ve belirgin sıkıntıya veya kişilerarası ilişkilerde zorluğa neden olan bir cinsel sorun) için tanı kriterlerini karşılayan kadınlarla sınırlandırılmalıdır. Cinsel işlev bozukluğu, genel tıbbi veya psikiyatrik bir durumun direkt sonucu şeklinde (örneğin, anksiyete ve depresyon) veya yalnızca bir maddenin/ilacın doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı olarak açıklanmamalıdır. Farmakolojik tedavi, farmakolojik olmayan müdahalelere yanıt vermeyen cinsel sorunları olan kadınlarla sınırlandırılmalıdır.

SONUÇ

Cinsel sağlık, "sağlıklı birey olma" kavramının bir parçası olarak algılanmalıdır. Bu yönüyle cinsel fonksiyonlar, bireylerin fiziksel ve ruhsal sağlığının ve yaşam kalitesinin önemli bir bileşenidir. Kadınlarda cinsel işlev bozuklukları son derece sık görülmektedir. Bununla birlikte günümüzde cinsellik hakkında daha rahat konuşulabilmesi, hastaları bu konuda hekimlerden yardım talep etme konusunda motive etmektedir. Cinsel işlev bozukluklarında hastaların sıklıkla ilk olarak başvurdukları hekim grupları üroloji ve jinekoloji uzmanlarıdır. Dolayısıyla, özellikle de bu meslek gruplarında, cinsel terapi/danışmanlık konusunda spesifik olarak çalışan veya çalışmayan tüm hekimlerin bu bölümde ana hatlarıyla anlatılmış olan cinsel işlev bozukluklarına yaklaşımdaki ilk basamakları uygulayabilmeleri gerekmektedir. Bu doğrultuda, hekimin hastalara basit ve hedefe yönelik sorular yönelterek cinsel fonksiyonların normal olup olmadığını sorgulaması, sorunun tespiti ve hastanın uygun tedaviye yönlendirilmesindeki en temel ve ilk basamaktır.

KAYNAKLAR

1. Edwards WM, Coleman E. Defining sexual health: a descriptive overview. Arch Sex Behav. 2004;33(3): 189-195.
2. Shah MB. Obesity and sexuality in women. Obstet Gynecol Clin North Am. 2009; 36(2):347-360.
3. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA 1999; 281:537-544.
4. Safdar F, Eng CLJ, Wai KL, Tey WS, Ang SB. Prevalence of female sexual dysfunction in allied health workers: a cross-sectional pilot study in a tertiary hospital in Singapore. BMC Womens Health, 2019; 14;19(1):137
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. Ostrzenski A1, Krajewski P, Ganjei-Azar P, et al. Verification of the anatomy and newly discovered histology of the G-spot complex. BJOG. 2014;121(11):1333-1339.
7. Ostrzenski A. G-spot anatomy: a new discovery. J Sex Med 2012; 9:1355–1359.
8. Meston CM, Frohlich PF. The neurobiology of sexual function. Arch Gen Psychiatry. 2000; 57(11): 1012- 1030.
9. Komisaruk BR, Sansone G. Neural pathways mediating vaginal function: the vagus nerves and spinal cord oxytocin. Scand J Psychol. 2003;44(3):241-250.
10. 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 309-318

11. Giraldi A, Marson L, Nappi R, et al. Physiology of female sexual function: animal models. J Sex Med. 2004;1(3):237-253.
12. Santoro N, Worsley R, Miller KK, Parish SJ, Davis SR. Role of Estrogens and Estrogen-Like Compounds in Female Sexual Function and Dysfunction. J Sex Med 2016; 13:305-316.
13. Wahlin-Jacobsen S, Pedersen AT, Kristensen E, et al. Is there a correlation between androgens and sexual desire in women? J Sex Med. 2015;12(2):358-373.
14. 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;99(10):3489-3510.
15. Clayton AH. Sexual function and dysfunction in women. Psychiatr Clin North Am. 2003; 26(3):673-682.
16. Galdiero M, Pivonello R, Grasso LF, Cozzolino A, Colao A. Growth hormone, prolactin, and sexuality. J Endocrinol Invest. 2012;35(8):782-794.
17. Kaplan H. Disorders of sexual desire and other new concepts and techniques in sex therapy. New York: Brunner/Hazel Publications; 1979. p 237.
18. Basson R. Human sex-response cycles. J Sex Marital Ther. 2001;27(1):33-43.
19. Masters WH, Johnson VE. Human sexual response. Boston: Little Brown & Company; 1966. Obstet Gynecol Clin North Am. 2008; 35:170.
20. 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; 163(3):888-893.
21. Basson R, Althof S, Davis S, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. J Sex Med. 2004;1(1):24-34.
22. Arlington VA. American Psychiatric Association. Fifth Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). American Psychiatric Publishing, 2013.
23. Latif EZ, Diamond MP. Arriving at the diagnosis of female sexual dysfunction. Fertil Steril. 2013; 100(4):898-904.
24. Shifren JL, Monz BU, Russo PA, Segreti A, Johannes CB. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. Obstet & gynecol, 2008; 112(5), 970-978.
25. McCool ME, Zuelke A, Theurich MA, Knuettel H, Ricci C, Apfelbacher C. Prevalence of Female Sexual Dysfunction Among Premenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Sex Med Rev. 2016;4(3):197-212.
26. Verrilli L, Esposito-Smith M, Williams M. Sexual Health and Function in Menopause and Beyond. In Challenges in Older Women's Health Springer, Cham; 2021 p. 185-199.
27. Su CC, Sun BYC, Jiann BP. Association of urinary incontinence and sexual function in women. Int J Urol. 2015;22(1):109-113.
28. Çayan S, Yaman Ö, Orhan İ, et al. Prevalence of sexual dysfunction and urinary incontinence and associated risk factors in Turkish women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016; 203:303-308.
29. Graziottin A, Leiblum SR. Biological and psychosocial pathophysiology of female sexual dysfunction during the menopausal transition. J Sex Med. 2005;2 Suppl 3:133-145.
30. Choi H, Kim JH, Park JY, et al. Assessment of sexual dysfunction and determination of its risk factors in the Republic of Korea. Int J Gynaecol Obstet. 2014;125(1):60-64.
31. Vale FB, Coimbra BB, Lopes GP, Geber S. Sexual dysfunction in premenopausal women could be related to hormonal profile. Gynecol Endocrinol. 2017;33(2):145-147.
32. McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R, et al. Risk Factors for Sexual Dysfunction Among Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine. J Sex Med. 2016; 13(2):153-167.
33. Kingsberg S, Althof SE. Evaluation and treatment of female sexual disorders. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2009;20 Suppl 1:S33-43.
34. Kammerer-Doak D, Rogers RG. Female sexual function and dysfunction. Obstet Gynecol Clin North Am. 2008;35(2):169-183
35. Sharma JB, Kalra B. Female sexual dysfunction: Assessment. J Pak Med Assoc. 2016; 66(5):623-626.
36. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. J Sex Marital Ther. 2000;26(2):191-208.
37. McGahuey CA, Gelenberg AJC, Laukes CA. (2012). Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX) 2000.
38. Kaplan SA, Reis RB, Kohn IJ, et al: Safety and eicacy of sildenafil in postmenopausal women with sexual dysfunction. Urology. 1999; 53: 481-486.
39. 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;184(4):552-558.
40. 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;23(6):627-643.
41. Derogatis L, Clayton A, Lewis-D'Agostino D, Wunderlich G, Fu Y. Validation of the female sexual distress scale-revised for assessing distress in women with hypoactive sexual desire disorder. The journal of sexual medicine. 2008;5(2):357-364.
42. Miller MK, Smith JR, Norman JJ, Clayton AH. Expert opinion on existing and developing drugs to treat female sexual dysfunction, Expert Opinion on Emerging Drugs, 2018; 23(3):223-230.

43. Santoro N, Torrens J, Crawford S, et al. Correlates of circulating androgens in mid-life women: the study of women's health across the nation. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(8): 4836-4845.
44. Woodard TL, Diamond MP. Physiologic Measures of Sexual Function in Women: A Review. Fertil Steril. 2009; 92(1): 19–34
45. McLean L, Brooks K. What does electromyography tell us about dyspareunia? Sex Med Rev. 2017, Mar 18:1-13.
46. Aydin S, Bakar RZ, Arioğlu Aydin Ç, Ateş S. Correlation between transperineal 3 dimensional ultrasound measurements of levator hiatus and female sexual function. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2017 23(6), 433-437.
47. de Menezes Franco M, Driusso P, Bø K, Carvalho de Abreu DC da Silva Lara LA de Sá Rosa E Silva ACJ, Ferreira CHJ. Relationship between pelvic floor muscle strength and sexual dysfunction in postmenopausal women: a cross-sectional study. Int Urogynecol J. 2017;28(6):931-936.
48. Leddy LS, Yang CC, Stuckey BG, et al. Influence of sildenafil on genital engorgement in women with female sexual arousal disorder. J Sex Med. 2012;9(10):2693-2697.
49. 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;158(2):484-502.
50. Mohapatra S, Rath N, Agrawal A, Verma J. Management of female sexual dysfunction. Delhi Pssychiatry Journal, 2013; 17 (2): 243-47.
51. Houman J, Feng T, Eilber KS, Anger JT. Female Sexual Dysfunction: Is It a Treatable Disease? Curr Urol Rep. 2016;17(4):28.
52. Peixoto C, Carrilho CG, Barros JA, et al. The effects of dehydroepiandrosterone on sexual function: a systematic review. Climacteric. 2017; 20(2):129-137.
53. Freud S, Bonaparte PM. The origins of psychoanalysis. 1954; 216). London: Imago.
54. Masters WH JV. Human Sexual Inadequacy. Boston, Little, Brown, 1970.
55. Basson R, Brotto LA, Laan E, Redmond G, Utian WH. Assessment and management of women's sexual dysfunctions: problematic desire and arousal. J Sex Med. 2005;2:291- 300.
56. Brotto LA, Basson R. Group mindfulness-based therapy significantly improves sexual desire in women. Behav Res Ther. 2014; 57:43- 54.
57. Kabat-Zinn J. An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: theoretical considerations and preliminary results. Gen Hosp Psychiatry. 1982;4(1):33-47.
58. Stephenson KR, Kerth J. Effects of Mindfulness-Based Therapies for Female Sexual Dysfunction: A meta-analytic review. J Sex Res. 2017;54(7): 832-849.
59. Wåhlin-Jacobsen S, Kristensen E, Pedersen AT, et al. Androgens and Psychosocial Factors Related to Sexual Dysfunctions in Premenopausal Women. J Sex Med. 2017; 14(3):366-379.
60. 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;13(5):770-779.
61. Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(4):CD004509
62. Genazzani AR, Stomati M, Valentino V, et al. Eect of 1-year, low-dose DHEA therapy on climacteric symptoms and female sexuality. Climacteric. 2011;14(6):661-668.
63. Worsley R, Santoro N, Miller KK, Parish SJ, Davis SR. Hormones and Female Sexual Dysfunction: Beyond Estrogens and Androgens-Findings from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine. J Sex Med. 2016;13(3):283-290.
64. Behnia B, Heinrichs M, Bergmann W, et al. Dierential effects of intranasal oxytocin on sexual experiences and partner interactions in couples. Horm Behav. 2014;65(3):308-318.
65. Feng C, Hackett PD, DeMarco AC, et al. Oxytocin and vasopressin effects on the neural response to social cooperation are modulated by sex in humans. Brain Imaging Behav. 2015;9(4):754-764.
66. Gao L, Yang L, Qian S, Li T, Han P, Yuan J. Systematic review and meta-analysis of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of female sexual dysfunction. Int J Gynaecol Obstet. 2016;133(2):139-145.
67. 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;170(6 Pt 1):2333-2338.
68. 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;102(2):115-119.
69. Katz M et al. Eficacy of flibanserin in women with hypoactive sexual desire disorder: results from the BEGONIA trial. J Sex Med. 2013;10(7):1807–1815.
70. Lodise NM. Female sexual dysfunction: a focus on flibanserin. Int J Womens Health. 2017; 9:757-767
71. Portman DJ, Flibanserin in Postmenopausal Women With Hypoactive Sexual Desire Disorder: Results of the PLUMERIA Study. J Sex Med, 2017; 14(6):834-842.
72. Dhillon S, Keam SJ. Bremelanotide: First Approval. Drugs. 2019; 79(14):1599-1606.
73. Kingsberg SA, Clayton AH, Portman D, Williams LA, Krop J, Jordan R, Lucas J, Simon JA. Bremelanotide for the Treatment of Hypoactive Sexual Desire

Disorder: Two Randomized Phase 3 Trials. Obstet Gynecol. 2019; 134(5):899-908.
74. Mayer D, Lynch SE. Bremelanotide: New Drug Approved for Treating Hypoactive Sexual Desire Disorder. Ann Pharmacother. 2020; 54(7):684-690.
75. 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;25(3):370-378
76. Belkin ZR, Krapf JM, Goldstein AT. Drugs in early clinical development for the treatment of female sexual dysfunction. Expert Opin Investig Drugs. 2015;24(2):159-167.
77. Raina R, Pahlajani G, Khan S, Gupta S, Agarwal A, Zippe CD. Female sexual dysfunction: classification, pathophysiology, and management. Fertil Steril. 2007;88(5):1273-1284.
78. 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;1(2):209-214.
79. Bottari A, Belcaro G, Ledda A, Luzzi R, Cesarone MR, Dugall M. Lady Prelox® improves sexual function in generally healthy women of reproductive age. Minerva Ginecol. 2013; 65(4):435-444.
80. 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;5(8):1923-1931.
81. Dirim A, Goren MR, Peskircioglu L. The effect of topical synthetic prostaglandin E1 (misoprostol) on clitoral hemodynamics. J Sex Med. 2011;8(3):800-805.
82. Billups KL. The role of mechanical devices in treating female sexual dysfunction and enhancing the female sexual response. World J Urol. 2002;20(2):137-141.
83. 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.
84. 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;8(11-12): E762-767.
85. Peters KM. Pudendal neuromodulation for sexual dysfunction. J Sex Med. 2013;10(4): 908-911.
86. 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; 19:1159-1166.
87. 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;10(11):2741-2751.
88. Goldfinger C, Pukall CF, Thibault-Gagnon S, McLean L, Chamberlain S. Effectiveness of CognitiveBehavioral Therapy and Physical Therapy for Provoked Vestibulodynia: A Randomized Pilot Study. J Sex Med. 2016;13(1):88-94.
89. 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.
90. Kroft J, Shier M. A novel approach to the surgical management of clitoral phimosis. J Obstet Gynaecol Can. 2012;34(5):465-471.
91. 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; 129:93-97
92. Biglu MH, Farnam A, Abotalebi P, Biglu S, Ghavami M. Effect of female genital mutilation/cutting on sexual functions. Sex Reprod Healthc. 2016; 10:3-8.
93. Kliethermes CJ, Shah M, Hostetter S, Gavard JA, Steele A. Effect of Vestibulectomy for Intractable Vulvodynia. J Minim Invasive Gynecol. 2016;23(7):1152-1157.
94. Swanson CL, Rueter JA, Olson JE, Weaver AL, Stanhope CR. Localized provoked vestibulodynia: outcomes after modified vestibulectomy. J Reprod Med. 2014; 59:121-126.
95. Ulrich D, Dwyer P, Rosamilia A, Lim Y, Lee J. The effect of vaginal pelvic organ prolapse surgery on sexual function. Neurourol Urodyn. 2015;34(4):316-321.
96. Uçar MG, İlhan TT, Şanlıkan F, Çelik Ç. Sexual functioning before and after vaginal hysterectomy to treat pelvic organ prolapse and the effects of vaginal closure techniques: a prospective randomised study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016; 206:1- 5.
97. Fountoulakis KN, Tegos T, Goulis DG, Nimatoudis I, Kimiskidis V. Treatment of a female patient with persistent genital arousal and Parkinson's disease with paliperidone. Aust N Z J Psychiatry. 2017;51(1):98- 99.
98. Jackowich RA, Pink L, Gordon A, Pukall CF. Persistent Genital Arousal Disorder: A Review of Its Conceptualizations, Potential Origins, Impact, and Treatment. Sex Med Rev. 2016;4(4):329-342.
99. Elkins GR, Ramsey D, Yu Y. Hypnotherapy for persistent genital arousal disorder: A case study. Int J Clin Exp Hypn. 2014; 62(2):215-223.

Erkek İnfertilitesinde Değerlendirme

Kasım Emre ERGÜN, Barış ALTAY

24 Bölüm

1.1. TANIM

İnfertilite, kontrasepsiyon olmadan cinsel ilişkiye girilmesine rağmen bir yıl içerisinde spontan gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır. Primer infertilite terimi, hiç çocuk sahibi olmamış ve ardışık 12 ay boyunca doğum kontrol yöntemi kullanmadan cinsel ilişkiye girmesine karşın gebelik elde edemeyen çiftler için kullanılırken sekonder infertilite ise, aynı ya da farklı partnerle daha önce gebelik elde edebilmiş çiftler için kullanılmaktadır.

Tanım gereği, infertilite değerlendirmesi, 12 ay boyunca düzenli korunmasız ilişkiye girmesine rağmen gebelik elde edemeyen çiftler için yapılmalıdır. Öte yandan, kadın partner >35 yaş ise, medikal öykü ve fizik muayene ile birlikte değerlendirilerek 6 ay sonunda erken infertilite değerlendirmesi ve gerekiyorsa tedavisi yapılabilir

1.2. EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ

Çiftlerin yaklaşık %15'i bir yıl içerisinde gebelik elde edememekte ve infertilite için medikal tedavi gereksinimi duymaktadır. İnfertilite nedenini kategorize edebilmek için her iki partnerin eş zamanlı değerlendirilmesi gerekmektedir. İnfertil çiftlerin yaklaşık %50'sinde çoğunlukla anormal semen parametreleri ile birlikte erkek ilişkili bir faktör bulunmaktadır. Bu nedenle, tüm infertil çiftlerdeki erkekler, bu alanda eğitimli bir ürolog tarafından değerlendirilmelidir. Primer ve sekonder infertilite için aynı değerlendirmelerin yapılması gerekmektedir.

İdiyopatik erkek infertilitesi olarak tariflenen %30-40 olguda, sperm parametrelerindeki bozulmayı açıklayacak herhangi bir erkek ilişkili faktör (fertiliteyi etkileyen yandaş hastalık, anormal fizik muayene bulgusu, anormal endokrin, genetik ve biyokimyasal laboratuvar bulgusu vs) bulunamamaktadır. Öte yandan, günümüzde, idiyopatik erkek infertilitesinin çevre kirliliği, reaktif oksijen türevleri ile sperm DNA hasarı oluşumu, genetik ve epigenetik anormallikler gibi daha önceden tanımlanamamış bazı patolojik faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Açıklanamayan erkek

Tablo 1. Erkek infertilitesi nedenleri ve ilişkili faktörlerin dağılımı

Tanı	*Hasta (%)*
Hepsi	**100**
Bilinen Olası infertilite sebepleri	**42,6**
- İnmemiş Testis	8,4
- Varikosel	14,8
- Anti-sperm antikorları	3,9
- Testis tümörleri	1,2
- Diğer	5,0
İdiyopatik infertilite	**30,0**
Hipogonadizm	**10,1**
- Kleinefelter Sendromu (47,XXY)	2,6
- XX erkek	0,1
- Bilinmeyen sebepli primer hipogonadizm	2,3
- Sekonder (hipogonadotropik) hipogonadizm	1,6
- Kallman Sendromu	0,3
- İdiopatik hipogonadotropik hipogonadizm	0,4
- Hipofiz cerrahisi sonrası rezidü	<0,1
- Geç başlangıçlı hipogonadizm	2,2
- Yapısal puberte gecikmesi	1,4
- Diğer	0,8
Genel/Sistemik Hastalık	**2,2**
Maligniteye bağlı kriyoprezervasyon	**7,8**
- Testis tümörü	5
- Lösemi	0,7
- Lenfoma	1,5
- Sarkom	0,6
Ereksiyon/Ejakulasyon Bozuklukları	**2,4**
- Obstrüksiyon	2,2
- Vazektomi	0,9
- Kistik Fibrozis (Konjenital Bilateral Vaz Deferens Agenezisi)	0,5
- Diğer	0,8

infertilitesi kavramı ise, kökeni bilinmeyen, normal sperm parametreleri ve partner incelemesi olan durum için kullanılmaktadır. Yaklaşık %20-30 çiftte açıklanamayan infertilite mevcuttur.

2. TANISAL DEĞERLENDİRME

İnfertil bir çiftteki erkek partnerin başlangıç değerlendirmesinde, üreme öyküsü ve en az bir semen analizi olmalıdır. İlk değerlendirmede anormallik saptanırsa daha ileri incelemeler yapılmalıdır.

2.1. TIBBİ ÖYKÜ VE ÜREME ÖYKÜSÜ

Hasta öyküsünde özellikle dikkat edilmesi gereken noktalar:

1) Koitus sıklığı ve zamanlaması
2) Önceki fertilite durumu ve infertilite süresi
3) Çocukluk dönemi hastalıkları (kriptorşidizm, orşit vs.)
4) Sistemik medikal hastalıklar (diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom, solunum sistemi hastalıkları vs.)
5) Geçirilmiş cerrahi (travma, testis torsiyonu, abdominopelvik cerrahi vs.)
6) İlaç kullanımı ve allerjiler
7) Seksüel öykü (erektil disfonksiyon, ejakülasyon bozuklukları, ilişkide lubrikan kullanımı, cinsel yolla bulşan hastalıklar vs.)
8) Gonadotoksin maruziyeti (çevresel ve kimyasal toksinler, ısı, radyasyon, kemoterapötikler)
9) Aile öyküsü

2.2. FİZİK MUAYENE

Testis boyutları ve kıvamı mutlaka değerlendirilmelidir. Klinik pratikte, testis hacimleri Prader orşidometresi ile ölçülmektedir. Spermatogenez azaldığında seminifer tübüllerdeki kayıplara bağlı olarak testis boyutlarında azalma olduğu bilinmektedir. Prader orşidometresi ile ölçülen testis hacimleri, Avrupalı genel popülasyonda 20.0 ± 5.0 ml bulunurken, infertil erkeklerde 18.0 ± 5.0 ml olarak bulunmuştur. Vas deferens varlığı, epididim bütünlüğü ve varikosel varlığı değerlendirilmelidir. Penis muayenesinde fimozis, fibrotik nodüller, kurvatür, üretral meatusun yeri belirtilmelidir. Sekonder seks karakterleri (kıllanma durumu, kıllanma dağılımı, jinekomasti) değerlendirilmeli ve gerekirse endokrinoloji görüşü alınmalıdır. Gereken durumlarda parmakla rektal muayene yapılmalıdır.

2.3. SEMEN ANALİZİ

Ejakülat analizi, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından standardize edilmiştir ve semen parametreleri değerlendirmesi son olarak 2010 (2021) yılında güncellenmiş olan kılavuza göre yapılmalıdır.

Semen analizi öncesi 2-7 günlük cinsel perhiz uygulanmalıdır. İdeal olarak örnek laboratuarda toplanmalı, evde örnek toplanacak ise, spesmen oda ya da vücut sıcaklığında taşınmalı ve 1 saat içerisinde laboratuarda incelenmelidir. Örnek toplanması

Tablo 2. WHO 2010 semen analizi değerleri (2021)

Parametreler	Alt limit değerleri
Semen hacmi (mL)	1,5 (1,4-1,7)
Toplam sperm sayısı (10^6/ejakülat)	39 (33-46)
Sperm konsantrasyonu (10^6/mL)	15 (12-16)
Toplam motilite (İH+YH)	40 (38-42)
İleri hareketli (İH, %)	32 (31-34)
Canlılık (canlı spermatozoa, %)	58 (55-63)
Sperm morfolojisi (normal formlar, %)	4 (3,0-4,0)
Diğer parametreler	
pH	> 7,2
Peroksidaz-pozitif lökosit (10^6/mL)	< 1,0
Opsiyonel incelemeler	
MAR test (%)	< 50
İmmunobead test (%)	< 50
Seminal çinko (µmol/ejakülat)	≥2,4
Seminal früktoz (µmol/ejakülat)	≥13
Seminal nötral glikozidaz (mU/ejakülat)	≤20

Tablo 3. WHO 2010 kriterlerine göre spermiyogram bozuklukları terminolojisi

Tanım	Bozukluk
Oligozoospermi	< 15 milyon spermatozoa/mL
Astenozoospermi	< %32 progresif motil
Teratozoospermi	< %4 normal formlar
Azoospermi	Ejakülatta sperm olmaması

için en ideal yöntem, hiçbir kayganlaştırıcı kullanılmadan mastürbasyonla ejakülatın steril bir kaba alınmasıdır.

Semen analizi, WHO kriterlerine göre normal saptanırsa tek bir test yeterli kabul edilirken, ilk testte herhangi bir anormallik saptanırsa tercihen 2 hafta sonra test tekrar edilmelidir. En az iki testte anormal sonuçlar bulunursa, ileri androlojik inceleme gerekmektedir.

Erkeklerin %1'inde, infertil erkeklerin ise yaklaşık %15'inde görülen azoospermide çok daha dikkatli bir semen analizi yapılması gerekmektedir. Önerilen yöntem, 15 dakika 3000 g'de semen santrifüjü sonrası x200 büyütmede mikroskobik pellet incelemesi yapılmasıdır. Ayrıca, semen volümü düşükse postejakülatuar idrarda spermatozoa aranmalıdır. Düşük ejakülat volümü ya da antegrad ejakülat yokluğu, eksik semen toplanması, kısa abstinens süresi (<1 gün), retrograd ejakülasyon, emisyon yokluğu, ejakülatuar kanal obstrüksiyonu, hipogonadizm veya konjenital bilateral vas deferens agenezisi(CBVAD) durumlarından birisini düşündürmelidir. Uygun şekilde sperm toplandığından emin olunduktan sonra hastada hipogonadizm ya da CBVAD tanıları yoksa, ejakülat hacmi <1,0 mL olan erkeklerde retrograd ejakülasyonu dışlamak için postejakülatuar idrar analizi yapılmalıdır. Bu analiz, idrar örneği 300 g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra pelletin x400 büyütmede mikroskobik incelemesi ile yapılmalıdır.

2.4. SEMENDE LÖKOSİT ÖLÇÜMÜ

Semendeki artmış beyaz kan hücrelerinin sperm fonksiyonu ve motilitesinde bozulmalarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Mikroskop altında lökositler ve immatür germ hücreleri oldukça benzer gözükmektedir. Doğru terminoloji, bunların yuvarlak hücreler olarak adlandırılmasıdır. Öte yandan, birçok laboratuar yanlış olarak, yuvarlak hücreleri, beyaz kan hücreleri olarak raporlamaktadır. Klinik pratikte, gerçek pyospermisi (>1 milyon lökosit/mL) olan olguların genital trakt enfeksiyonu ya da inflamasyonu açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.5. ANTİSPERM ANTİKOR TESTLERİ

Antisperm antikorlar (ASA), serumda, seminal plazmada ya da direkt sperme bağlı olarak bulunurlar. ASA oluşumu için risk faktörleri arasında travma, torsiyon, biyopsi, orşit, testis kanseri ve vazektomi sayılabilir. Bazı uzmanlar, açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde ASA testi yapılmasını önermektedir, ancak bu hastalarda

yapılacak testin klinik faydası belirsizdir ve İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) planlanıyorsa ASA testi gereksizdir.

2.6. SPERM CANLILIK TESTLERİ

Sperm canlılığı, hipoosmotik şişme testi (HOS) ya da taze semenin bir supravital boya (eosin Y, tripan mavisi gibi) ile karıştırılması ile ölçülebilmektedir. Klinik pratikte genelde, sperm hareketliliğinin tamamen olmadığı durumlarda kullanılmaktadır.

2.7. SPERM DNA FRAGMANTASYON İNDEKSİ (DFI) ÖLÇÜMÜ

DNA fragmantasyonundaki artışın doğal konsepsiyon şansını azalttığı bilinmektedir. Sperm DNA hasarı, hormonal bozukluklar, kronik enfeksiyon, varikosel ve sigara kullanımı gibi çeşitli faktörlerle artmaktadır. Sperm DNA hasarının infertil çiftlerdeki klinik etkisini doğrudan ve kesin olarak test eden çalışmalar olmamakla birlikte, sperm DNA hasarının infertil erkeklerde daha sık olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, embriyo gelişiminde bozulma, tekrarlayan gebelik kayıpları ve doğum defektleri gibi yardımcı üreme teknikleri sonrası kötü sonuçlarla ilişkili olduğu, çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Sperm DNA hasarının tespiti için çeşitli testler kullanılmaktadır. TUNEL (terminal deoksinükleotidil transferaz aracılı deoksiuridin trifosfat nick end labelling) ve COMET (alkali comet test) testleri DNA hasarını direkt ölçerken, SCSA (sperm chromatin structure assay) ve SCD (sperm chromatic dispersion) testleri DNA fragmantasyon değerlendirmesi için kullanılan indirekt araçlardır. Sperm kromatin yapı testi (SCSA), halen DNA hasar tespitinde en yaygın kullanılan testtir. SCSA ile ölçülen %30'un üzerindeki DFI, doğal konsepsiyonda ya da intrauterin inseminasyonda azalmış gebelik oranları ile ilişkili bulunurken, %50 üzerindeki DFI ise in vitro fertilizasyonda kötü sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Sperm DNA fragmantasyon testi, doğal gebelik ve yardımcı üreme teknikleri sonrası tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerin değerlendirmesinde ya da açıklanamayan infertilitesi olan erkeklerde uygulanmalıdır.

2.8. HORMONAL DEĞERLENDİRME

İnfertil bir erkekte yapılacak hormonal değerlendirme, tanı ve tedavi planlaması aşamasında oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Bazı uzmanlar tüm infertil erkeklere endokrin değerlendirme yapılmasını önermekle birlikte genel kabul, endokrin değerlendirmenin şu erkeklere yapılması yönündedir: 1) Düşük sperm konsantrasyonu (özellikle <10 milyon/mL) olan, 2) Bozulmuş seksüel fonksiyonu olan, 3) Spesifik endokrinopatiyi düşündüren diğer klinik bulguları olanlar.

İlk hormonal değerlendirme olarak serum FSH ve total testosteron (T) konsantrasyonlarının ölçülmesi ve total testosteron düzeyi düşük (<300 ng/mL) saptanırsa ileri inceleme olarak serum serbest testosteron, LH ve prolaktin (PRL) düzeyleri ölçümü önerilmektedir. Daha ayrıntılı endokrin değerlendirme gereksinimi olan erkeklerde TSH ölçümü de bu testlere eklenmelidir.

Tablo 4. Çeşitli klinik durumlardaki bazal hormon düzeyleri

Klinik durum	FSH	LH	T	PRL
Normal spermatogenez	Normal	Normal	Normal	Normal
Hipogonadotropik hipogonadizm	Düşük	Düşük	Düşük	Normal
Anormal spermatogenez	Yüksek/Normal	Normal	Normal	Normal
Komplet testiküler yetmezlik / Hipergonadotropik hipogonadizm	Yüksek	Yüksek	Normal/Düşük	Normal
PRL salgılayan pituiter tümör	Normal/Düşük	Normal/Düşük	Düşük	Yüksek

Testiküler yetmezliği olan erkeklerde, yüksek FSH, LH ve düşük ya da normal testosteron düzeyleri olan hipergonadotropik hipogonadizm (primer hipogonadizm) genellikle görülmektedir. FSH düzeyleri, spermatogonia sayısı ile negatif koreledir ve spermatogonia yok ya da belirgin azalmışsa FSH genelde yüksek, spermatogonia sayısı normal fakat spermatosit veya spermatid evresinde matürasyon arresti varsa FSH genelde normaldir. Sonuç olarak, FSH yüksekliği spermatogenez bozukluğunu gösterirken, FSH'nin normal olması spermatogenez bozukluğunu ekarte ettirmemektedir.

Serum inhibin B konsantrasyonu, spermatogenezi göstermede FSH'dan daha güvenilir bir belirteçtir ve infertil erkeklerde anlamlı olarak daha düşük saptanmaktadır. Ancak, klinik pratikte tanısal değeri FSH'dan üstün olmadığı için maliyet faktörü de göz önüne alınarak yaygın olarak kullanılmamaktadır.

2.9. GENETİK TESTLER

2.9.1. Kromozomal Bozukluklar

Kromozomal bozukluklar, sayısal (örn. trizomi) ya da yapısal (örn. inversiyonlar veya translokasyonlar) olabilmektedir. Kromozomal bozuklukların sıklığı arttıkça testiküler yetmezlik daha ciddi olmaktadır. Sperm sayısı <5 milyon/mL olan erkeklerde, genel popülasyona kıyasla 10 kat fazla otozomal yapısal bozukluklar görülmektedir. Non-obstrüktif azoospermili erkeklerde özellikle seks kromozom anomalileri (örn. Klinefelter sendromu) olmak üzere genetik anomali riski en yüksektir. Değişik sperm konsantrasyonlarındaki kromozomal bozukluk sıklıkları baz alındığında günümüzde, azoospermik ve oligozoospermik (spermatozoa <10 milyon/mL) erkeklerde karyotip analizi yapılması önerilmektedir. Öte yandan, aile öyküsünde tekrarlayan spontan düşük, mental retardasyon ya da malformasyon varsa sperm konsantrasyonundan bağımsız olarak karyotip analizi istenmelidir.

2.9.1.1. Seks Kromozom Bozuklukları (Klinefelter sendromu ve varyantları [47,XXY; 46,XY/47, XX mosaizm])

Klinefelter sendromu, en sık görülen seks kromozom bozukluğudur. Klinefelter sendromlu yetişkinler genelde primer hipogonadizmin diğer bulguları ile birlikte

küçük testislere sahiptirler. Mozaik tiplerinde daha sık olmak üzere germ hücreleri ve sperm üretimi görülebilmektedir. Azoospermik olanlarda mikro TESE ile %50'ye varan oranlarda sperm elde edilebilmektedir.

Fertilite tedavisi gören Klinefelter sendromlu erkeklere, çocuklarında genetik bozukluk görülme potansiyelleri nedeni ile genetik danışmanlık önerilmelidir.

2.9.1.2. Otozomal Bozukluklar

En sık saptanan otozomal karyotip bozuklukları Robertsonian translokasyonlar, resiprokal translokasyonlar, parasentrik inversiyonlar ve marker kromozomlardır. Erkek partnerde otozomal karyotip bozukluk varsa, genetik danışmanlık önerilmelidir.

2.9.2. Kistik Fibrozis Gen Mutasyonları

Kistik fibrozis (CF), otozomal resesif bir bozukluktur. Kromozom 7 p'de lokalize CFTR (CF transmembrane conductance regülatör) geninin kodladığı membran proteini iyon kanalı görevi ile ejakülatuar kanal, seminal vezikül, vas deferens ve epididim distal 2/3'ünün oluşumunu etkiler. Yaklaşık 2000 CFTR mutasyonu tanımlanmıştır ve herhangi bir CFTR değişikliği, konjenital bilateral vas deferens yokluğu (CBAVD) ile sonuçlanabilmektedir. Yalnızca homozigot mutasyonlarda CF hastalığı görülmektedir. CBVAD saptandığında, bilinen tüm mutasyonları test etmek pratik olmadığı için toplumda sık görülen mutasyon paneline ve 5T alleline bakılmaktadır. Erkekte CBVAD tespit edilirse partnerin CF mutasyonları için taranması önemlidir. Çünkü, partner CFTR mutasyonu taşıyıcısı ise çocukta CF ya da CBVAD olasılığı %50 iken, partnerde bilinen mutasyonlar negatif ise bilinmeyen mutasyon taşıyıcılığı riski ~%0,4'tür.

2.9.2.1. Unilateral ya da bilateral vas deferens yokluğu/anormalliği ve renal anomaliler

Konjenital unilateral vas deferens yokluğu (CUAVD) genelde ipsilateral renal agenezi ile birlikte bulunmaktadır. CUAVD'li erkekler genelde fertildir. CUAVD ve normal böbreklerin varlığında ise, CFTR mutasyonu bakılmalıdır. CBAVD ve CFTR mutasyonu olan hastalarda renal anomali prevelansı düşüktür. Bu nedenle, CFTR mutasyonu olmayan unilateral ve bilateral vas deferens yokluğunda abdominal ultrasonografi istenmelidir. CUAVD ve ipsilateral böbrek yokluğundan bilateral damarsal ve renal anomalilere (örn.pelvik böbrek) kadar değişen patolojiler eşlik edebilir.

2.9.3. Parsiyel ve komplet Y mikrodelesyonları

Spermatogenik kusur ile Y-delesyonları arasında sebep sonuç ilişkisi vardır ve normozoospermiklerde Y-delesyonu bulunmaz. En sık azoospermiklerde (%8-12) görülürken onu oligozoospermikler (%3-7) takip eder. En sık AZFc delesyonu (%65-70) görülürken, sırasıyla AZFb, AZFb+c veya AZFa+b+c (%25-30), AZFa (%5) delesyonları görülmektedir. AZFa komplet delesyonu sertoli cell only sendromu ile, AZFb komplet delesyonu ise spermatogenik arrestle ilişkilidir. AZF a ve b komplet delesyonlarında sperm bulunamayacağı

için TESE önerilmemelidir. AZFc mikrodelesyonunda, azoospermiden oligozoospermiye kadar değişen sonuçlar olabilir ve %50-75 sperm bulunur.

AZFc mikrodelesyonlu erkekte sperm elde edilirse erkek çocuğuna delesyonun geçeceği konusunda danışmanlık verilmelidir. Klasik (komplet) AZF delesyonları kriptorşidizm ya da testis kanseri için risk oluşturmaz. Güncel bir metaanalizde, oligozoospermiklerdeki Y-mikrodelesyonları incelenmiş ve çok büyük kısmının sperm konsantrasyonu <1 milyon/mL olanlarda görüldüğü, sperm konsantrasyonu >1 milyon/mL olanların <%1'inde Y-mikrodelesyonu görüldüğü saptanmıştır. Bu çerçevede düşünüldüğünde klinik pratikte, sperm konsantrasyonu <5 milyon/mL olanlara Y-mikrodelesyonu testi yapılmasının önerilmesi, sperm konsantrasyonu <1 milyon/mL ise mutlaka test yapılması sonucuna varılmaktadır.

2.9.3.1. Y-kromozomu: 'gr/gr' delesyonu

Yeni bir Yq delesyonu, gr/gr delesyonu adıyla AZFc bölgesinde tanımlanmıştır. Çeşitli çalışmalarda gr/gr delesyonu olanlarda oligozoospermi riskinin 2,5-8 kat arttığı gösterilmiştir. Oligozoospermik hastalarda gr/gr delesyonu sıklığı ~5%'tir. Dört metaanalize göre, gr/gr delesyonu, bozulmuş sperm üretimi için anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

2.9.4. Oksidatif stresin ölçülmesi

Oksidatif stresin sperm kalitesi, fonksiyonları ve bütünlüğünü etkileyerek erkek infertilitesinde önemli yeri olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca, oksidatif stres sperm DNA hasarına ve DNA bütünlüğünde bozulmaya yol açabilmektedir. Hava kirliliği, yüksek ısı maruziyeti, metaller (kadmiyum, demir, kurşun gibi), kemoterapötik ajanlar, çevresel toksinler (akrilamid, endosülfan, bisfenol A gibi), elektromanyetik radyasyon, sigara kullanımı, aşırı alkol kullanımı, ileri yaş, sistemik ve testiküler enfeksiyon, kronik prostatit ve varikosel oksidatif stresi arttıran başlıca etmenlerdir.

Oksidatif stres çeşitli yöntemlerle ölçülebilmektedir: Kemiluminesens, total antioksidan kapasite, malondialdehit-tiobarbitürik asit fazlalığı ölçümü ve oksidasyon-redüksiyon potansiyel (ORP) ölçümü bunların başlıcalarıdır. Ancak, bu ölçümlerin rutin olarak yapılması çalışmalar dışında önerilmemektedir.

2.10. RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

Çoğu hastada öykü, fizik muayene ve laboratuar incelemeleri tanı için yeterli olmakla birlikte bazı hastalarda tanıya yardımcı olarak tedavi planlamasında katkı sağlayabilecek radyolojik görüntülemeler kullanılabilmektedir.

2.10.1. Skrotal Ultrasonografi (US)

Skrotal ultrasonografinin ek katkı sağlayabileceği bazı durumlar şöyle özetlenebilir: testis hacimlerinin daha doğru ölçümü, testisin anatomik ve yapısal görünümünün (testiküler disgenezis işaretleri, testis tümörü gibi) değerlendirilmesi, indirekt obstrüksiyon bulgularının değerlendirilmesi, nüks varikosel olgularının değerlendiril-

mesi. İnfertilite değerlendirmesinde skrotal US, rutin tarama yöntemi olarak değil ancak, özellikle fizik muayenede arada kalınan ya da zorlanılan durumlarda ve infertiliteyle birlikte testis kanseri risk faktörleri (kriptorşidizm, testis tümörü öyküsü, azo/oligozoospermi gibi) bulunan olgularda kullanılması önerilen bir tetkik olarak kabul edilmektedir.

2.10.2. Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

TRUS, ejakulatuar kanal obstrüksiyonu şüphesi varsa (azoospermi/şiddetli oligozoospermi ve semen volümü <1ml, asidik pH, semen früktozu negatif ise) kullanılması önerilen bir görüntüleme yöntemidir. TRUS ile ölçülen seminal vezikül ap çapının >12-15mm veya ejakulatuar kanal çapının >2,3mm olması obstrüksiyon lehine bulgulardır.

2.11. TESTİS BİYOPSİSİ

Çalışmalarda, tanısal testis biyopsisi, spermatogenezi değerlendirmede en önemli prognostik faktör olarak belirtilmektedir. Ancak, testis biyopsisi TESE ile kombine edilmeli ve eş zamanlı sperm elde etme işlemi yapılmayacak ise testis biyopsisi (ince iğne aspirasyonu dahil) yapılmamalıdır.

Tablo 5. 2021 Avrupa Üroloji Derneği Klavuzu Önerileri

Öneri	Öneri düzeyi
İnfertilite nedenini belirlemek için partnerleri birlikte değerlendirin.	Güçlü
Erkek infertilitesi incelemesinde detaylı tıbbi öykü, fizik muayene ve semen analizi yapılması gereklidir.	Güçlü
Semen analizi incelemesini, WHO İnsan Semeni İnceleme değerlendirme el kılavuzuna göre yapın.	Güçlü
Semen analizinde en az iki testte bozukluk olması durumunda ileri androlojik değerlendirme yapın.	Güçlü
Oligozoospermi ve azoospermide, serum total testosteron ve FSH/LH içeren hormonal değerlendirme yapın.	Zayıf
Spermatozoa <10 milyon/mL ise, standart karyotip analizi ve genetik danışmanlık önerin.	Güçlü
Pür obstrüktif azoospermik hastalarda, spermatogenez normal olacağı için, Y-kromozom mikrodelesyon testi istemeyin.	Güçlü
Y-kromozom mikrodelesyon testi, sperm konsantrasyonu <5 milyon/mL olan erkeklere önerilebilir, ancak sperm konsantrasyonu ≤1 milyon/mL ise mutlaka yapılmalıdır.	Güçlü
Klinefelter sendromlu hastalara uzun süreli endokrinolojik takip ve tedavi uygulayın.	Güçlü
İnfertil çiftteki erkek partnere tanı ve yönetim sürecinde, rutin olarak reaktif oksijen türevleri için test uygulamayın.	Zayıf
Sperm DNA fragmantasyon testi, doğal gebelik veya yardımcı üreme yöntemleri sonrası tekrarlayan gebelik kayıpları olan çiftlerde ya da açıklanamayan infertilitesi olan erkeklerde uygulanmalıdır.	Güçlü
Parsiyel ya da komplet distal obstrüksiyon şüphesi varsa, TRUS yapın.	Güçlü
CFTR bozukluğu kanıtı yoksa ve vas deferens yapısal anomalileri varsa renal bozukluklar için görütüleme yapın.	Güçlü

KAYNAKLAR

1. WHO, WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. 2000, Cambridge University Press: Cambridge.
2 Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2013; 99:63.
3. Agarwal, A., et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. World J Mens Health, 2019. 37: 296.
4. Andrology, In: Nieschlag E, Behre HM and Nieschlag S (eds). Male reproductive health and dysfunction, in Male reproductive health and dysfunction. 2010, Springer Verlag: Berlin.
5. Kasman, A.M., et al. Association between preconception paternal health and pregnancy loss in the USA: an analysis of US claims data. Hum Reprod, 2020.
6. Nieschlag E, et al., Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction, 3rd edn. Anamnesis and physical examination, ed. Nieschlag E, Behre HM & Nieschlag S. 2010, Berlin.
7. Jorgensen, N., et al. East-West gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. Hum Reprod, 2002. 17: 2199.
8. WHO, WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, in 5th edn. 2010
9. Check ML, Check JH, Katsoff D, Summers-Chase D. ICSI as an effective therapy for male factor with antisperm antibodies. Arch Androl 2000;45: 125–30.
10. Nicopoullos, J., et al. Novel use of COMET parameters of sperm DNA damage may increase its utility to diagnose male infertility and predict live births following both IVF and ICSI. Hum Reprod, 2019.
11. Simon, L., et al. Sperm DNA Fragmentation: Consequences for Reproduction. Adv Exp Med Biol, 2019. 1166: 87.
12. Yifu, P., et al. Sperm DNA fragmentation index with unexplained recurrent spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2020: 101740.
13. McQueen, D.B., et al. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril, 2019. 112: 54.
14. Tan, J., et al. Association between sperm DNA fragmentation and idiopathic recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online, 2019. 38: 951.
15. Kim, G.Y. What should be done for men with sperm DNA fragmentation? Clin Exp Reprod Med, 2018. 45: 101.
16. Evenson, D.P. Sperm chromatin structure assay (SCSA(R)). Methods Mol Biol, 2013. 927: 147.
17. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion.Fertil Steril. 2015 Mar;103(3):e18-25
18. Martin-du-Pan, R.C., et al. Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? Hum Reprod, 1995. 10: 1940.
19. Kumanov P, Nandipati K, Tomova A, Agarwal A. Inhibin B is a better marker of spermatogenesis than other hormones in the evaluation of male factor infertility. Fertil Steril 2006;86:332–8.
20. Clementini, E., et al. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. Hum Reprod, 2005. 20: 437.
21. Vincent, M.C., et al. Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. J Androl, 2002. 23: 18.
22. Deebel, N.A., et al. Age-related presence of spermatogonia in patients with Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update, 2020. 26: 58.
23. Vockel, M., et al. The X chromosome and male infertility. Hum Genet, 2019.
24. Davila Garza, S.A., et al. Reproductive outcomes in patients with male infertility because of Klinefelter's syndrome, Kartagener's syndrome, round-head sperm, dysplasia fibrous sheath, and 'stump' tail sperm: an updated literature review. Curr Opin Obstet Gynecol, 2013. 25: 229.
25. Aksglaede, L., et al. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. Eur J Endocrinol, 2013. 168: R67.
26. Corona, G., et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update, 2017. 23: 265.
27. De Boeck, K. Cystic fibrosis in the year 2020: a disease with a new face. Acta Paediatr, 2020.
28. McBride, J.A., et al. Sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection outcomes in men with cystic fibrosis disease versus congenital bilateral absence of the vas deferens. Asian J Androl, 2020.
29. Krausz, C., et al. Genetic risk factors in male infertility. Arch Androl, 2007. 53: 125.
30. Schlegel, P.N., et al. Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. J Urol, 1996. 155: 1644.
31. Drake, M.J., et al. Absent vas deferens and ipsilateral multicystic dysplastic kidney in a child. Br J Urol, 1996. 77: 756.
32. Krausz, C., et al. The Y chromosome and male fertility and infertility. Int J Androl, 2003. 26: 70.

33. Colaco, S., et al. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. Reprod Biol Endocrinol, 2018. 16: 14.
34. Ferlin, A., et al. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92: 762.
35. Hopps, C.V., et al. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. Hum Reprod, 2003. 18: 1660
36. Abur, U., et al. Chromosomal and Y-chromoso-me microdeletion analysis in 1,300 infertile males and the fertility outcome of patients with AZFc microdeletions. Andrologia, 2019. 51: e13402.
37. Kohn, T.P., et al. The Prevalence of Y-chromosome Microdeletions in Oligozoospermic Men: A Systematic Review and Meta-analysis of European and North American Studies. Eur Urol, 2019. 76: 626.
38. Repping, S., et al. Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection. Nat Genet, 2003. 35: 247.
39. Krausz, C., et al. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. Andrology, 2014. 2: 5.
40. Bansal, S.K., et al. Gr/gr deletions on Y-chromosome correlate with male infertility: an original study, meta-analyses, and trial sequential analyses. Sci Rep, 2016. 6: 19798.
41. Navarro-Costa, P., et al. The AZFc region of the Y chromosome: at the crossroads between genetic diversity and male infertility. Hum Reprod Update, 2010. 16: 525.
42. Agarwal, A., et al. Sperm DNA damage assessment: a test whose time has come. Fertil Steril, 2005. 84: 850
43. Agarwal, A., et al. Oxidation-reduction potential as a new marker for oxidative stress: Correlation to male infertility. Investig Clin Urol, 2017. 58: 385.
44. Lotti, F., et al. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. Hum Reprod Update, 2015. 21: 56.
45. Bieniek, J.M., et al. Prevalence and Management of Incidental Small Testicular Masses Discovered on Ultrasonographic Evaluation of Male Infertility. J Urol, 2018. 199: 481.

Erkek İnfertilitesinde Medikal Tedavi

Selahittin ÇAYAN, Erdem AKBAY

25 Bölüm

Dünyada bölgelere göre değişmekle birlikte genel olarak çiftlerin % 15'inde fertilite problemi saptanmaktadır. Subfertilite nedeniyle başvuran bu çiftlerin % 30-40'ında neden olarak erkek faktörü rol oynar. Erkek infertilitesine yol açan faktörlerin 10.469 subfertil erkek üzerinde incelendiği bir çalışmada olguların % 31'inde idiyopatik infertilite, %15.6'sında varikosel, %8.9'unda hipogonadizm, %8'inde ürogenital enfeksiyonlar, %7.8'inde kriptorşidizm, %5.9'unda semen toplanmasında problem, %5'inde bilinmeyen faktörler, %4.52'sinde immünolojik faktörler, %3.1'nde genel ve sistemik hastalıklar ve %1.7'sinde obstrüksiyon saptandı. Erkek infertilitesine yol açan faktörler başlıca 4 başlık altında toplanır:

1. Hipotalamo-hipofizer hastalıklar (sekonder hipogonadizm) (% 1-2)
2. Testiküler hastalıklar (primer testiküler yetmezlik ve hipogonadizm) (% 30-40)
3. Post-testiküler hastalıklar (% 10-20)
4. Açıklanamayan (% 40-50)

Bu faktörlerin çoğunluğu medikal veya cerrahi yolla tedavi edilebilmektedir. Tedavinin başarısız veya mümkün olmadığı olgularda üremeye yardımcı tedavi yöntemleri kullanılır.

Erkek infertilitesinde medikal tedavi nedene yönelik (spesifik) ve ampirik olarak uygulanabilir. Fertilitede prognostik faktörler infertilite süresi < 4 yıl, total motil sperm sayısı < 5 milyon, kadın yaşı < 37 yaş varlığı göz önünde bulundurularak, medikal tedavi kararı verirken çiftlerin infertilite süresi, semen analizi bulguları, kadın yaşı ve fertilite durumu mutlaka gözden geçirilmelidir. İnfertil obez erkeklerde tek başına kilo kaybı bile serum testosteron düzeyinde artışa yol açarak sperm parametrelerinde iyileşme sağlayabilmektedir.

NEDENE YÖNELİK SPESİFİK MEDİKAL TEDAVİ

Aşağıda belirtilen durumlar varlığında nedene yönelik medikal tedavi uygulanır: Endokrin bozukluklar, lökospermi, immü-

nolojik infertilite ve gonadotoksin hasarı varlığı.

Endokrin bozukluklar:

Erkek infertilitesine yol açabilecek endokrin bozukluklar; hipofiz bezi hastalıkları, izole hipogonadotropik hipogonadizm, izole LH eksikliği, izole FSH eksikliği, androjen fazlalığı, östrojen fazlalığı, hiperprolaktinemi, tiroid fonksiyon bozuklukları ve glukokortikoid fazlalığıdır.

Hipogonadizmin hipogonadotropik ve hipergonadotropik olmak üzere iki tipi vardır. Hipogonadotropik hipogonadizm nedenleri; idiyopatik, Kallmann sendromu, Prader-Willi sendromu, Laurence-Moon-Bardet-Biedle sendromu gibi doğumsal nedenler, puberte gecikmesi, aşırı egzersiz, travma, granülomatöz hastalıklar, yer kaplayan tümörler ve hipofiz adenomu ve psikojenik stres gibi edinsel nedenlerdir. Hipergonadotropik hipogonadizm nedenleri anorşi veya cerrahi kastrasyon, Klinefelter sendromu başta olmak üzere bazı genetik hastalıklar, testis tümörleri, osteoporoz ve karaciğer sirozu gibi sistemik hastalıklardır. Ayrıca androjene duyarsızlık durumlarında testiküler feminizasyon ve Reifenstein sendromu düşünülmelidir.

Hipogonadotropik hipogonadizmin ilk basamak tedavisinde insan koryonik gonadotropin (hCG) ve gereğinde ek olarak insan menopozal gonadotropin (hMG) kullanılabilir. Hipotalamik orijinli hipogonadotropik hipogonadizm durumlarında uzun süreli gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) tedavisi spermatogenezin indüksiyonu için gonadotropinler kadar etkindir (Tablo 1). Genelde kullanılan gonadotropin tedavisi 1500-2000 I.U. hCG'nin haftada 2-3 kez intramuskuler ya da subkutan yolla bir yıla kadar kullanılması şeklindedir. Son zamanlarda hCG'ye bağlı otoantikor gelişen olgularda rekombinant hCG tedavisi ile (haftada 2 kez 125-250 mIU) serum total testosteron düzeyi artırılabilmektedir. Bu şekilde testosteronun yeterli artışı sonrası hCG tedavisinin 4-6. ayında hCG tedavisine ek olarak üriner veya rekombinant folikül uyarıcı hormon (FSH) tedaviye eklenir. Rekombinant FSH, haftada 2-3 kez olmak üzere subkutan yolla 100-150 I.U. olarak 6-18 ay kullanılabilir. Bu tedavi ile spontan gebelik oluşabileceği gibi, gebeliğe ulaşılamayan olgularda sperm parametrelerindeki iyileşme ile ejakülattaki sperm sayısına göre üremeye yardımcı tedavi yöntemleri uygulanır.

Hipergonadotropik hipogonadizmin tanısı FSH ve luteinizan hormon (LH) düzeyinin yüksekliği ile birlikte serum total testosteron düzeyinin düşüklüğü ile konulur. Serum total testosteron düzeyinin 300 ng/dl'den daha az olduğu durumlarda testisten sperm elde etme başarısı azalacağından serum total testosteron düzeyini 300 ng/ml üzerine yükseltme tedavisi uygulanmalıdır.

Hiperprolaktineminin tedavisinde dopamin agonistlerinden kısa etkili olan bromokriptin (2.5-10 mg, 2-4 doza bölünme) ve uzun etkili sentetik ajan olarak kabergolin (0.5 mg, haftada 2 kez) kullanılmaktadır. Hiperprolaktinemi tedavisi sonrası serum prolaktin ve testosteron seviyeleri mutlaka izlenmelidir. Semen parametreleri normale dönmeyen erkeklerde infertilitenin diğer nedenleri araştırılmalıdır.

Tablo 1. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) 2020 Erkek infertilitesi Kılavuzu önerileri

Öneri	Kanıt düzeyi
Doğumsal nedenler de dahil sekonder hipogonadizme yol açan hipogonadotropik hipogonadizm tedavisi başlangıç hCG ve sonrasında FSH, recFSH veya GnRH ile tedavi edilmelidir.	Güçlü
Hipogonadotropik hipogonadizmde spermatogenezi uyarmak için hCG, hMG, recFSH ve idrar yollu FSH preparatları kullanılabilir.	Güçlü
Hipogonadotropik hipogonadizmin GnRH ile tedavisi diğer tedavi yollarına göre daha pahalı olmakla birlikte ek bir avantaj sağlamamaktadır.	Güçlü
FSH düzeyi normal sınırlarda idiyopatik oligospermik erkeklerde FSH tedavisi spermatogenezin iyileşmesine katkısı olabilir.	Zayıf
İdiyopatik infertil erkeklerde ve testisten sperm eldesi öncesi yüksek doz FSH tedavisi önerilmemelidir.	Zayıf
Erkek infertilitesinde eksojen testosteron tedavisinin yeri yoktur.	Güçlü
Fertilite (gebelik) düşünülmeyen primer ve sekonder hipogonadizm tedavisinde testosteron tedavisi düşünülmelidir.	Güçlü
Hiperprolaktinemi varlığında dopamin agonistleri ile tedavi spermatogenezi iyileştirebilir.	Güçlü

GENİTAL ENFEKSİYONLARIN TEDAVİSİ:

İnfertil erkeklerin % 10-20'sinde lökospermi vardır. Erkek genital enfeksiyon varlığının doğal yolla gebeliği engellediği tam olarak kanıtlanamamış olsa da, genital sistem infeksiyonuna ait semptomu olan olguların değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi gerekmektedir (EAU Kılavuzu, kanıt düzeyi: 3). Genital salgılarda üretilen mikroorganizmaya göre uygun antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır (EAU Kılavuzu, kanıt düzeyi: 2a). 35 yaşın altındaki erkeklerde epididimitin en sık nedeni "Chlamydia trachomatis" ve "Neisseria gonorrhea"dir. Gonore'de tedavi seçeneği tek doz intramüsküler 1000 mg. seftriakson ile birlikte eşlik edebilen "üreoplazma" etkeni için 10 gün boyunca oral yolla günde 2 kez 100 mg. doksisiklindir. Sadece "Chlamydia trachomatis" etken ise 10 gün boyunca oral olarak günde 2 kez 100 mg. doksisiklin yeterlidir. Uygulanan antibiyoterapi ile sperm parametrelerinde anlamlı iyileşme gösterilmekle birlikte tedavinin doğal gebeliğe katkısı net olarak ortaya konulamamıştır (EAU Kılavuzu, kanıt düzeyi: 2a).

Gonadotoksinler:

Değişik mesleklere özgü spesifik gonadotoksinler tanımlanmıştır. Bunlar değişik pestisitler, organofosfatlar, organoklorinler (örneğin DDT), karbamatlar (örneğin karbaril), fumigantlar, herbisitler ve fungisitlerdir. Tedavi stratejisi bu etkenlerden uzak kalma ya da korunmadır. Erkek infertilitesinde endüstriyel ve tarımsal gonadotoksinlere maruz kalmanın en aza indirgenmesi ile infertilite riski azaltılabilir. Ayrıca çeşitli organ tümörlerinin tedavisinde uygulanan kemoterapi ve radyoterapinin fertiliteyi etkilediği bilinmelidir. Fertilite planlayan

erkeklerde bu tedavilerin fertilite planına göre uygulanması konusunda çiftler bilgilendirilmelidir. Bu olgularda gerekirse kemo-radyoterapi öncesi sperm/testis dokusu dondurma işlemi uygulanmalıdır.

AMPİRİK TEDAVİ

İnfertilite nedeniyle hekime başvuran çiftlerde çeşitli nedenlerle (doktor veya hasta isteği nedeniyle) ampirik tedavi kullanım oranları Amerika Birleşik Devletlerinde % 29, Kanada'da % 31, İngiltere'de % 40 ve Türkiye'de % 62'dir.

Belirgin patolojinin saptanamadığı oligospermi ve açıklanamayan infertilite varlığında sonuçları tartışmalı olmakla birlikte ampirik tedavi yöntemleri mevcuttur. Hasta seçimindeki büyük değişkenlik, tedavi sonuçlarının tanımlanmasının standardize edilememesi, yetersiz hasta ve partner değerlendirmesi, tedavi dozunun ve süresinin değişkenliği, kontrol grup yetersizliği ve yetersiz takip süresi nedeniyle ampirik medikal tedavinin etkinliğini değerlendirmek oldukça zordur. Ampirik tedavinin bir parçası olarak da yaşam stili değişiklikleri, kilo kaybı, fiziksel egzersiz, sigara gibi tütün ürünleri ve alkol tüketiminin kesilmesi mutlaka önerilmelidir.

Ampirik tedavi hormonal ve nonhormonal olarak ikiye ayrılır. Hormonal tedaviler içinde GnRH tedavisi, gonadotropinler, testosteron tedavisi, antiöstrojen tedavi, selektif östrojen reseptör modülatörleri olarak klomifen sitrat ve tamoksifen sitrat, aromataz inhibitörleri, büyüme hormonu ve klonidin sayılabilir. Hormonal olmayan ampirik tedaviler ise; karnitin, oral kallikrein, folat, koenzim Q10, çinko, nonsteroidal antienflamatuar ajanlar, pentoksifilin, antioksidanlar, alfa blokerler ve mast hücre inhibitörleridir.

Gonadotropinler:

İdiyopatik infertilite tedavisinde spermatogenezi uyarmak ve üremeye yardımcı tedavi yöntemleri başarısını artırmak amacıyla hCG, hMG, RecFSH ve recLH preparatları kullanımı sonrası sperm parametrelerinde anlamlı iyileşme çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir. Ancak plasebo kontrollü prospektif çalışmaların azlığı idiyopatik infertilitede gonadotropin tedavisini tartışmalı hale getirmektedir.

Antioksidanlar:

Oksidatif stresin son ürünü olan serbest oksijen radikallerinin semende artışı idiyopatik infertilitenin en önemli nedeni olarak kabul edilir. Güncel çalışmalarda fertil erkeklere göre infertil erkeklerin semenlerinde karnitin, L-asetil karnitin, folat, çinko ve koenzim Q10 düzeyinin anlamlı oranda düşük bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca semende folat seviyesi düşüklüğünde artmış sperm DNA hasarı saptanmaktadır. Folat seviyesi yükseldikçe DNA fragmantasyon indeksinde azalma fertilizasyon ve gebelik oranlarını artırmaktadır. Yapılan plasebo kontrollü çalışmalardan oluşan meta-analizde L-karnitin ve L-asetil karnitin tedavisinin spontan gebeliği 4.1 kat artırdığı saptanmıştır. Meta-analizde saptanan bu iyileşme son yıllarda karnitin ve L-asetil karnitin gibi sperm canlandırıcıların serbest oksijen süpürücülerini azaltarak sperm

DNA hasarını azaltması bu tedaviyi son yıllarda çok popülarize etmiştir. Cochrane sistematik derlemede 2876 çiftin içerdiği 34 randomize kontrollü çalışmada üremeye yardımcı tedavi öncesi kullanılan antioksidan tedavi ile gebelik ve canlı doğum oranlarında kontrol grubuna göre anlamlı artış saptanmıştır. Bununla birlikte EAU infertilite kılavuzunda antioksidanların sperm parametreleri üzerine olumlu iyileşme göstermesine rağmen ampirik tedavi olarak kullanılmasını zayıf öneri olarak desteklemektedir.

Selektif östrojen reseptör modülatörleri:

İdiyopatik kaynaklı infertil erkeklerin tedavisinde selektif östrojen reseptör modülatörleri ampirik olarak kullanılmıştır. Etki mekanizmaları hipotalamus düzeyinde östrojen reseptörlerini bloke ederek GnRH salgısının artmasıyla hipofizer uyarılmanın sağlanması üzerinedir. Çalışmalar tamoksifenin sperm motilite veya morfolojisi üzerine etkisi olmadığını, sperm sayısında ise artırıcı etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Tamoksifen ile yapılan çalışmalarda % 0-40 gebelik oranı bildirilirken, kontrollü çalışmalar gebelik oranlarını artırmadığını göstermiştir. Tamoksifen ve düşük doz androjenin kombine kullanımının sinerjistik etki ile sperm motilite ve dansitesinde düzelme sağladığı gösterilmiştir. Tamoksifenin sperm parametrelerinde ve gebelik oranlarında anlamlı düzelme yaptığını veya yapmadığını gösteren birçok çalışmanın bulunması nedeniyle seçilmiş hastalarda etkili olabileceği düşünülmektedir.

Aromataz inhibitörleri:

Son yıllarda popüler olan teori östrojen / testosteron oranındaki artış lehine dengesizliğin sperm üretiminde bozulmaya yol açmasıdır. Aromataz inhibitörleri testosteronun östrojene dönüşümünü engelleyerek serum ve intratestiküler testosteron seviyesini artırırlar ve spermatogenezi düzeltirler. Ülkemizde piyasada olmayan testolakton meme kanseri tedavisinde kullanılan bir aromataz inhibitörüdür. İdiyopatik oligospermide günlük 100 mg.- 2 gr. dozlarında, oral, 6-12 saatte bir kullanılır. Sperm motilitesi ve semen hacmi üzerine belirgin etkisi bulunmamaktadır. Önemli bir yan etkisi yoktur. Ülkemizde piyasada bulunan aromataz inhibitörleri ise anastrozol ve letrozol' dür. Östrojen/testosteron oranı artan, bir başka deyişle testosteron/östradiol oranının 10'un altında (Normali > 15) olduğu olgularda kullanılır. Oligospermik erkeklerde iyi tolere edilen ve güvenilir bu ilaçlardan anastrozol'ün günlük tedavi dozu 1 mg, letrozol'ün günlük tedavi dozu 2.5 mg'dır. Tedavi süresince serum testosteron, östrojen, testosteron/östradiol oranı, karaciğer fonksiyon testleri ve semen analizi takibi yapılır. Çalışmalar, önceden başarısız TESE'ye sahip olgularda aromataz inhibitörleri kullanımıyla sperm bulma oranlarında, fertilizasyon ve gebelik elde etme oranlarında anlamlı artış sağlandığı yönündedir.

ANEJAKÜLASYON TEDAVİSİ

Ejakülasyonun gerçekleşmemesi olan ejakülatuar yetmezlik veya anejakülasyon, diyabet, multipl skleroz, abdominal-pelvik

cerrahi ve spinal kord yaralanmasına bağlı pelvik sinirlerin hasarı sonucu veya psikojenik nedenlerden dolayı oluşabilir. Penil titreşimli stimulasyon ve rektal prob yardımıyla elektroejakülasyon, anejakülasyonun tedavisinde sıklıkla uygulanan yöntemlerdir.

Retrograd ejakülasyon, ejakülasyon sırasında semenin kısmi veya tam olarak mesaneye geri akışı olarak tanımlanır. Kısmi olgularda semen hacminde azalma ve komplet olgularda kuru ejakülasyon şeklinde hissedilir. Antegrad ejakülasyonu sağlamak amacıyla alfa-adrenerjik agonistler veya antikolinerjikler retrograd ejakülasyon tedavisinde kullanılabilir. Mesanedeki idrarın alkalizasyonu sonrası boş mesaneye sperm medyumu verilmesi sonrası mesanedeki sıvının alınması ile sıvıdaki spermin canlılığı sağlanmış olur. Mesane sıvısından elde edilen canlı sperm miktarına göre üremeye yardımcı tedavi yöntemleri kullanılabilir.

OBSTRÜKTİF OLMAYAN AZOSPERMİDE SPERM ELDE ETME YÖNTEMLERİ ÖNCESİ MEDİKAL TEDAVİNİN YERİ VAR MI?

Subfertiliteyle başvuran erkeklerin yaklaşık %4-10'unda azospermi saptanır. Azospermik erkeklerin bir kısmı medikal veya cerrahi yolla tedavi edilebilmesine karşın tedavinin başarısız veya mümkün olmadığı olgularda üreme kanalından sperm elde edilerek üremeye yardımcı tedavi yöntemleri kullanılır.

Azospermik erkeklerin üçte birinde obstrüktif nedenler, üçte ikisinde obstrüksiyon dışı nedenler saptanır. Obstrüktif olmayan azospermik olgularda testiküler sperm elde etme işlemi öncesi spermatogenezi uyarma amacıyla hormonal tedavi verilen çalışmalar mevcuttur. Hormonal tedavideki amaç serum total testosteron düzeyinin endojen yolla artırılmasına yöneliktir. Bu amaçla hipofizer yolla uyarılma amaçlı gonadotropinler ve aromatizasyonun önlenmesi amacıyla kullanılan aromataz inhibitiörleri en sık kullanılan farmakolojik ajanlardır.

Çeşitli çalışmalarda gonadotropinler olarak FSH, LH, hCG ve hMG preparatları kullanılmış ve testisten sperm elde etme oranlarında iyileşme bildiren çalışmaların çokluğu yanında, faydasının olmadığı yönünde çalışmalar da mevcuttur. Gonadotropin tedavisi ile ilgili çalışmalarda daha fazla fayda sağlanan olgu grubu testis biyopsilerinde hipospermatogenez ve spermatid düzeyinde maturasyon duraklaması saptanan olgulardır. Tablo 2'de testisten sperm elde etme işlemi öncesi spermatogenezi uyarma amaçlı kullanılan farmakolojik ajanlar ve önerilen dozları belirtilmektedir.

Son yıllarda popüler olan teori östrojen / testosteron oranındaki dengesizliğin (artış) sperm üretiminde bozulmaya yol açmasıdır. Aromataz inhibitörleri testosteronun östrojene dönüşümünü engelleyerek serum ve intratestiküler testosteron seviyesini artırırlar ve spermatogenezi düzeltirler. Ülkemizde piyasada bulunan aromataz inhibitörleri anastrozol ve letrozol' dür. Östrojen/testosteron oranı artan, bir başka deyişle testosteron/östradiol oranının 10'un altında (Normali > 15) olduğu olgularda kullanılır. Azospermik ve oligospermik erkeklerde iyi tolere edilen ve güvenilir

Tablo 2. Testisten sperm elde etme işlemi öncesi spermatogenezi uyarma amaçlı kullanılan farmakolojik ajanlar ve önerilen dozları

Tedavi ajanları	Önerilen dozları
Gonadotropinler	
İnsan koryonik gonadotropin (hCG)	1500–5000 IU, 2–3 kez/hafta, subkutan yolla
Rekombinant hCG	250 IU, 2 kez/hafta, subkutan yolla
Üriner FSH	75–150 IU, 2–3 kez/hafta, subkutan yolla
Rekombinant FSH	75–150 IU, 2–3 kez/hafta, subkutan yolla
İnsan menopozal gonadotropin (hMG)	75–150 IU, 2–3 kez/hafta, subkutan yolla
Anti-östrojenler	
Klomifen sitrat	25–50 mg, 2 kez/gün, oral yolla
Tamoksifen	10 mg, 2 kez/gün, oral yolla
Aromataz inhibitörleri	
Anastrozol	1 mg, bir kez/gün, oral yolla
Letrozol	2,5 mg, bir kez/gün, oral yolla

bu ilaçlardan anastrozol'ün günlük tedavi dozu 1 mg, letrozol'ün günlük tedavi dozu 2.5 mg'dır. Tedavi süresince serum testosteron, östrojen, testosteron/östradiol oranı, karaciğer fonksiyon testleri ve semen analizi takibi yapılır. Çalışmalar, önceden başarısız TESE'ye sahip olgularda aromataz inhibitörleri kullanımıyla sperm bulma oranlarında, fertilizasyon ve gebelik elde etme oranlarında anlamlı artış sağlandığı yönündedir.

Sonuç olarak düzeltilebilir patolojisi saptanmayan infertil erkeklerin bir kısmında medikal tedaviye gereksinim vardır. Erkek infertilitesinin medikal tedavisinde spesifik nedenler tedavi edilebilirken sperm parametreleri ve gebelik oranlarını artırmak amacıyla ampirik medikal tedavi önerilmemektedir. Destekleyici tedaviler arasında sperm canlandırıcıların olumlu etkisi gösterilmiştir. Ampirik destek tedavisi (L-karnitin, asetil L-karnitin, selenyum, koenzim Q10, çinko ve folik asitten oluşan kombinasyon tedavisi) spontan gebelik şansı isteyen veya üremeye yardımcı tedavi yöntemlerinde gebelik olasılığının artmasını isteyen çiftlerde faydalı olabilir (EAU kanıt düzeyi zayıf).

KAYNAKLAR

1. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al. European Association of Urology guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: the 2020 update.
2. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part 2. Fertil Steril. 2021;115(1): 62-68.
3. World Health Organization (2010) WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th edn. WHO press, Geneva.
4. Dabaja AA, Schlegel PN. Medical treatment of male infertility. Transl Androl Urol 3(1): 9-16, 2014.
5. Wang C, Swerdloff RS. Treatment of male infertility. www.UpToDate.com
6. Tek M, Çayan S: Azoospermik olgunun değerlendirilmesi. "Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi" (Editörler: Kadıoğlu A, Çayan S, Semerci B ve ark). Türk Androloji Derneği yayını, Acar Matbaacılık, İstanbul, sayfa 232-237, 2004.
7. Saylam B, Efesoy O, Çayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. Fertil Steril. 95: 809-811, 2011.
8. Efesoy O, Çayan S, Akbay E. The efficacy of recombinant human follicle-stimulating hormone in the

treatment of various types of male factor infertility at a single university hospital. J Androl. 30(6):679-684, 2009.
9. Ross C, Morriss A, Khairy M, et al. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. Reprod Biomed Online 20:711-713, 2010.
10. Wang C, Swerdloff RS. Treatment of male infertility. www.UpToDate.com
11. Çayan S, Lee D, Conaghan J et al. A comparison of ICSI outcomes with fresh and cryopreserved epididymal spermatozoa from the same couples. Hum Reprod. 2001; 16: 495-9.
12. Orhan I, Onur R, Çayan S, Koksal IT, Kadıoğlu A. Seminal vesicle sperm aspiration in the diagnosis of ejaculatory duct obstruction. BJU Int. 1999; 84: 1050-3.
13. Saylam B, Efesoy O, Çayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. Fertil Steril. 95: 809-811, 2011.
14. Simon L, Zini A, Dyachenko A, Ciampi A, Carrell DT. A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome. Asian J Androl. 2017;19(1):80-90.
15. Çayan S, Yaman Ö. Administration of pharmaceutical agents prior to testicular sperm extraction procedures: A meaningful or meaningless approach? Curr Pharm Des. 2020; Doi: 10.2174/1381612826666200213095737.
16. Tharakan T, Salonia A, Corona G, Dhillo W, Minhas S, Jayasena C. The role of hormone stimulation in men with nonobstructive azoospermia undergoing surgical sperm retrieval. J Clin Endocrin Metab. 2020; e4896-e4906.
17. Gupta S, Sharma R, Agarwal A, et al. A comprehensive guide to sperm recovery in infertile men with retrograde ejaculation. World J Mens Health. 2021; Doi: 10.5534.
18. Amorini AM, Listorti I, Bilotto G, et al. Antioxidant-based therapies in male infertility: Do we have sufficient evidence supporting their effectiveness? Antioxidants. 2021; 10: 220-251.

Erkek İnfertilitesinde Cerrahi Tedaviler ve Sperm Elde Etme Yöntemleri

Arif KALKANLI, Bahadır ERMEÇ, Ateş KADIOĞLU

26 Bölüm

ERKEK İNFERTİLİTESİNDE CERRAHİ TEDAVİLER

Erkek infertilitesinde cerrahi tedaviler iki kategoriye ayrılır:

1) Tedavi edilebilir patolojilerin cerrahisi:
   - Varikosel (Varikoselektomi)
   - Proksimal obstrüksiyon (Vazovazostomi, epididimovazostomi)
   - Distal ejakülator kanal obstrüksiyonu (Transuretral ejakülator kanal rezeksiyonu)
2) Tedavi edilemeyen patolojilerin cerrahisi:
   - Non-obstrüktif azospermi (mikro-TESE)

Varikoselektomi

Varikosel erkek infertilitesinin en sık rastlanılan ve cerrahi ile düzeltilebilen patolojisidir. Genel populasyonda erkeklerin %15'inde, anormal sperm parametresine sahip olanların %25'inde ve infertilite ile başvuran erkeklerin %35-40'ında varikosel bulunur. Sekonder infertil erkeklerin ise %45-81'inde varikosel tespit edilmiştir. Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında varikoselin ilerleyici testis hasarı ile seyrettiği, Leydig hücre fonksiyonunda azalma ve spermatogenezde bozulmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Erkek infertilitesi ve varikosel arasındaki kesin ilişki tartışmalı olmakla birlikte, güncel meta-analizlerde klinik varikoseli olan ve anormal semen değerlerine sahip hastaların, cerrahi sonrası semen parametrelerinde düzelme gösterilmiştir. Amerikan Üroloji Derneği (AUA) varikosel tedavisini aşağıdaki faktörler bir arada ise önermektedir. Bu faktörler:

1) Varikoselin palpabl olması
2) Bir yılı geçmiş infertilite
3) Kadın partnerin fertilite acısından normal veya düzeltilebilir patolojiye sahip olması
4) Erkek partnerin semen parametrelerinde veya sperm fonksiyon testlerinde bir ya da daha fazla anomali gözlenmesi.

Normal semen değerlerine sahip veya subklinik varikoseli olan hastalarda tedavi önerilmemektedir. Varikosel tedavisinde

Tablo 1. Varikoselektomi tekniklerinin karşılaştırılması.

Teknik	Rekürrens %	Komplikasyon
Antegrad skleroterapi	5-9	Hidrosel (%5.5), Teknik başarısızlık (%1-9)
Retrograd skleroterapi	6-10	Hidrosel (%3.3), Teknik başarısızlık (%6-7.5)
Retrograd embolizasyon	3-11	Hidrosel (%10), Teknik başarısızlık (%7-27)
Açık varikoselektomi	3-13	Hidrosel (%7)
Mikroskopik varikoselektomi	0.4	Hidrosel (%0.4)
Laparoskopi	3-6	Hidrosel (%7-43)

cerrahi ve radyolojik müdahaleler olmak üzere iki yaklaşım bulunmaktadır **(Tablo 1)**.

Güncel kanıt düzeyine göre mikroskopik varikoselektomi en etkili tekniktir ve daha az rekürrens ve komplikasyon oranlarına sahiptir. Varikoselektomi sonrası hastaların %60 ila %80'inde semen analizinde anlamlı iyileşme saptanmıştır. Gebelik oranları ise %20 ila %60 arasında değişmektedir.

Klinik varikoseli bulunan non-obstrüktif azospermi (NOA) hastalarına varikoselektomi yapıldığında cerrahi yöntemle sperm elde etme oranında tedavi olmayan gruba göre 2,6 kat artış ve %44 hastada ejakülatta sperm bulunma oranı bildirilmiştir. Varikoselektomi sonrası NOA hastalarında ejakülattan sperm elde etme ya da mikro-TESE başarısını etkileyen en önemli parametre testis histolojisidir. Hipospermatogenez ve geç maturasyon arresti iyi, erken matürasyon arresti ve Sertoli-cell only sendrom (SCO) ise kötü prognostik faktörlerdir.

Vazovazostomi - Epididimovazostomi

Obstrüktif azospermi (OA), azospermik hastaların %15-20'sini oluşturmaktadır. Obstrüksiyon nedenleri konjenital ya da edinseldir. Obstrüksiyon en sık olarak epididimal (%30-67), daha az sıklıkla duktus deferens (%2-6) ve ejakülatuar kanal (%1-3) seviyesindedir. Tedavi obstrüksiyonun lokalizasyonuna göre değişmektedir. Doğumsal olmayan epididimal obstrüksiyonda mikrocerrahi epididimovazostomi yapılabilir. Üç çeşit teknik tanımlanmıştır.

1) Uç-yan epididimovazostomi
2) Uç-uca epididimovazostomi
3) İntususepsiyon yöntemi

Operasyon sonrası anatomik rekanalizasyon 3 ila 18 ay arasında sağlanabilmektedir. Açıklık oranı %60-87, gebelik oranları %10-43 arasında bildirilmiştir. Cerrahi öncesi tüm hastalardan sperm dondurma için epididimal spermatozoa aspirasyonu yapılmalıdır. İntususepsiyon yöntemi yüksek açıklık (>%80) ve düşük kapanma (<%10) oranları ile uç-uca epididimovazostomi (%43 ile %25) ve uç-yan epididimovazostomiden (%70 ile %25) daha etkili yöntemdir.

Duktus deferens obstrüksiyonunun en sık edinsel nedeni vazektomidir. Hastaların yaklaşık %2-6'sı vazektomi tersine çevirme istemektedir. Vazektomi sonrası mikrocerrahi vazovazostomi birinci basamak tedavidir. Tek tabaka, iki tabaka veya üç tabaka teknikleri vardır. Operasyon sırasında epididimal düzeyde obstrüksiyon olup olmadığı da değerlendirilmelidir. İntraoperatif vazal sıvıda spermatozoa olmaması, özellikle kalın diş macunu görünümü epididimal

obstrüksiyonu düşündürür. Başarılı bir anastomoz için;

1) Mukoza – mukoza yaklaştırılması
2) Sızdırmaz anastomoz
3) Gergin olmayan anastomoz
4) İyi kanlanmanın sağlanması
5) Sağlıklı mukoza ve kas tabakası
6) Atravmatik anastomoz sağlanmalıdır.

Operasyon sonrası 1. 3. ve 6. aylarda semen analizi yapılmalıdır. Altıncı ayda hala azospermi devam ediyorsa tekrar operasyon düşünülmelidir.

Transuretral Ejakülator Kanal Rezeksiyonu (TUR-ED)

Distal ejakülatör kanal obstrüksiyonları doğumsal ve edinsel olmak üzere iki grupta değerlendirilir. Doğumsal patolojileri, Müller kanal kisti, ürogenital sinüs/ejakülatör kanal kistleri oluşturur. Edinsel patolojiler ise enfeksiyoz, taşa bağlı, travmatik ve uretral girişimlere bağlı gelişen iatrojenik obstrüksiyonlardır. Obstrüksiyonlar, komplet ve inkomplet olmak üzere ikiye ayrılır.

Tanıda en değerli parametre semen analizidir. Özellikle komplet obstrüksiyonlarda, düşük semen volümü, seminal fruktoz yokluğu ya da azalması ve asidik pH saptanır. TRUS, tanıda ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Orta hat kisti, dilate seminal veziküller (transvers çap >15 mm), dilate ejakülatör kanallar (çap>2.3 mm), ejakülatör kanal taş ve kalsifikasyonları saptanabilecek başlıca patolojilerdir.

Standart tedavi yöntemi TUR-ED'dir. Operasyonda veru montanum rezeksiyonu uygulanır. Bu teknik halen altın standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Ancak komplikasyonları azaltmak için küçük modifikasyonlar yapılmıştır. Bipolar koter kullanımı, balon dilatasyon, holmium lazer ve daha küçük monopolar rezeksiyon loopu bu tür teknik müdahale gelişmelerine örnektir. Rezeksiyon sonrasında, iatrojenik obstrüksiyonu önlemek için koagülasyon yapılmaması ya da minimal uygulanması önerilmektedir. Başarılı işlem sonrası ejakülatör kanallardan semen geldiği gözlenir. Hastaya 24 saat uretral kateterizasyon gereklidir.

Çeşitli serilerde TUR-ED tedavisiyle, sperm parametrelerinden sayıda %50, volümde %90 artış bildirilmiş ve %12-31 oranında da spontan gebelik oluştuğu bildirilmiştir. Azoospermik hastaların %60'ında ejakülatta sperm elde edilir. Azoo-oligospermik hastaların %38'inde normal semen parametreleri bildirilmiştir. TUR-ED sonrası komplikasyon oranı %4-26 arasında gözlenmiştir. Bu komplikasyonlar, restenoz, ejakülatör kanallara idrar reflüsü, inkontinans, kanama, enfeksiyon (sistit, epididimit) ve retrograd ejakülasyondur. Hastaların %10 kadarında hem volüm hemde semen parametrelerinde artış olmaz, bu hastalarda epididimal sperm aspirasyonu düşünülebilir. Hastaların %10-15'inde semen volümü artışına rağmen semen parametrelerinde düzelme olmaz, böyle hastalarda proksimal darlık düşünülmelidir (epididimovasostomi?). Post-op fibrozise bağlı %4 hasta işlem öncesi oligospermik iken azoospermik olabilmektedir.

Taş ve stenoza bağlı gelişen obstrüksiyonlarda alternatif tedavi yöntemleri, antegrad seminal vezikül lavajı, seminal veziküloskopi ya da balon kullanımıyla ejakülatör kanalların dilatasyonudur ve basket kullanımını içerir.

Transutriküler Seminal veziküloskopi (TSV)

Yang ve ark. 2002 yılında TSV tekniğini ilk tanımlayanlar olmuştur. Bu teknikte 6 veya 9F veziküloskop, Ejakülatör kanalın doğal orifisinden veya olası orifis bölgesinin delinmesi yoluyla retrograd bir şekilde ilerletilir ve prostat utrikülün duvarında holmium lazer insizyonu gerçekleştirilir. Bu yöntem ile taş, debris veya pıhtıların neden olduğu tıkanıklıkları tanımlamasını ve tedavisi sağlanır. ejakülatör kanalın distal çapının 0.3 mm olduğu düşünüldüğünde bu yöntemde kullanılan alet çaplarının anatomiye uygun olmadığı ve komplikasyon oranının yüksek olarak beklenmesi düşünülebilir. İlerleyen teknolojik gelişmeler ile seminal veziküllere ve vas deferense ilerlemeyi sağlayabilecek 1 Fr kalınlığında, 3000 piksel görüntü kalitesinde vezikulovazoskopi üretilmiştir.

Balon Dilatasyon

Bu teknikte TRUS eşliğinde tıkalı ejakülatör kanalın açılması için 0,035 inç kılavuz tel kanal boyunca ilerletilir. Üretroskop direk görüşü altında 4 mm çapındaki bir balonun ejakülatör kanal içinde doğru konumlandırıldığı doğrulanır. Yeterli dilatasyon sağlamak için balon iki kez şişirilir.

Orta Hat Prostatik Kist Aspirasyonu

Orta hat prostat kistleri infertil ve fertil erkeklerde sırasıyla yaklaşık %10-17 ve %5.8 oranında bulunur. Lokal anestezi ve TRUS rehberliği altında, kiste 18 gauge 200 mm uzunluğunda bir iğne sokulur. Sıvı 20 mL'lik bir şırınga ile aspire edilir ve spermatozoa olup olmadığını doğrulamak için 400x büyütmede incelenir. Burdan muhtemel elde edilen spermler ART için kullanılabilir.

SPERM ELDE ETME YÖNTEMLERİ

Azospermi, infertil erkeklerin yaklaşık %10-15'inde görülmektedir. Azospermi saptanan hastaların %40'ında OA, %60'ında NOA saptanmaktadır. Sperm elde etme yöntemleri azospermik (obstrüktif ve non-obstrüktif) olan infertil erkeklerde yardımcı üreme yöntemleri için testisten ya da epididimden sperm elde etmek için kullanılır.

Genel olarak sperm elde etme yöntemleri şunlardır;

1) Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu (PESA)
2) Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu (MESA)
3) Testiküler Sperm Aspirasyonu (TESA)
4) Konvansiyonel Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE)
5) Mikrocerrahi Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (m-TESE)

OA saptanan hastaların çoğunda düzeltilebilir patolojiler mevcut iken, NOA saptanan olgularda ise gebelik ancak yardımcı üreme yöntemleri ile mümkün olmaktadır. OA olan hastalarda, genellikle normal testis hacmi ile beraber normal hormon profili saptanır. Fizik muayenede, seminal vezikül ya da epididim genellikle dilate saptanırken, bazen vaz deferens palpe edilemez. Semen analizinde düşük volüm (<1.5 cc), asidik azospermik ejakulat (pH<7.0), düşük fruktoz saptanır. NOA olan olgularda ise genellikle gonadotropinler artmış ve normal/azalmış testosteron değerlerine düşük testis volümleri eşlik eder. Fizik muayenede, NOA yapan etyolojiye göre (Klinefelter sendromu) bulgular saptanabilir.

1) Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu (PESA): Bu yöntemde teknik olarak önce testis hazırlanır ve lokal anestezi uygulanır. Dominant olmayan elle epididim lokalize edilerek 23 G ve 10 ml iğne epididim içine gelecek şekilde batırılır ve 5 ml negatif basınçla aspirasyon yapılır. Gelen materyal hızlı bir şekilde laboratuvara gönderilmelidir. Vasküler yaralanma ve hematom gelişme oranlarının diğer yöntemlere göre daha yüksek olması ve yeterli sperm elde edilememesi yöntemin dezavantajlarıdır.

2) Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu (MESA): MESA için en uygun hasta grubu, rekonstrüksiyona uygun olmayan konjenital vaz deferens agenezisi saptanan hasta grubudur. Genel veya lokal anestezi ile uygulanabilirken, mikro-TESE'de olduğu gibi mikroskop ve mikrocerrahi deneyimi gerektirir. Teknik olarak, 2-3 cm'lik skrotal transvers insizyonla testis doğurtulur. Tunika vajinalis açılarak epididime ulaşılır. Epididim, mikroskop altında 16x-25x büyütme ile incelenir ve epididimal tunika sedef renkli dilate tubüllerin üzerinden açılır. Motil sperm bulunduktan sonra epididimal sıvı mikropipet yardımı ile alınır. Testis ve epididim nazikçe komprese edilip gelen sıvı miktarı arttırılabilir. Bu yöntemle, 10-20 µl epididimal sıvı elde edilebilir. MESA ile genellikle hem sperm dondurma hem de IVF/ICSI için yeterli sperm alınabilmektedir (≈ 1milyon sperm).

3) Testiküler Sperm Aspirasyonu (TESA): Lokal anestezi altında, spermatogenezin normal olduğu hastalarda uygulanır. Skrotal ciltten iğnenin testis içine batırılıp aspirasyonu yöntemine dayanır. Genellikle 23G iğne ile testisin üst polünün anteromedial ya da anterolateral kısmından aspirasyon yapılır. Yeterli sperm elde edebilmek için işlemi 10 ila 20 kez tekrarlamak gerekir.

4) Konvansiyonel Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE): NOA'de, testiste sperm üretiminin heterojen dağılımı nedeniyle farklı bölgelerinden örnek almak, bir testiste sperm bulunamadığında diğer testise geçmek gereklidir.

5) Mikrocerrahi Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (m-TESE): m-TESE konvansiyonel TESE'ye göre uzun öğrenme eğrisi, operasyon süresinin uzun olması ve mikroskop kullanma yeteneği gerektirmesi ile farklılık göstermektedir. m-TESE'de testis parankimi 15x veya 25x büyütme altında incelenir. Spermatogenez olan tubüller diğerlerine göre daha geniş, opak ve beyaz olarak görülür. Avantajları, yüksek sperm bulma oranları, gereksiz testis dokusu alınmaması ve düşük komplikasyon oranıdır. Konvansiyonel TESE ile sperm bulma oranı %35 iken, m-TESE ile bu oran %52'ye kadar çıkmaktadır.

Teknik olarak genel veya rejional anestezi altında skrotum orta hatta 4 cm insizyon yapılarak testise ulaşılır. Testis damarları ön yüzde transvers olarak seyrettiğinden transvers insizyon ile damar hasarı daha az olmaktadır. Dokuların incelenmesi için daha geniş yüzey elde edildiğinden longitidunal insizyon yapılabilir. Testislerde sperm üretimi heterojen yerleşim gösterir. Mikroskop altında küçük parçalarla (5-10 mg) tubüller alınır.

NOA hastalarında artmış kromozomal, genetik ve Y kromozom anomalileri riski nedeniyle genetik testler yapılmalı, uygun hastalarda ICSI öncesi genetik danışmanlık sağlanmalıdır. NOA'de serum FSH düzeyi, serum inhibin B düzeyi ve hasta yaşı (Klinefelter sendromu dışında, <32 yaş pozitik prediktif faktör) gibi sperm elde etmedeki prediktif faktörler olarak değerlendirilebilen parametrelerin sperm bulma oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Testis boyutları >12 cc olan hastalarda sperm bulma oranları artmaktadır. TESE işleminde sperm bulma oranlarını etkileyen faktörler şunlardır;

1. Cerrahi öğrenme eğrisi: m-TESE sonuçları ilk 50 vakadan sonra istatistiksel olarak artmaktadır.

2. TESE süresi: m-TESE için operasyon süresi en az 120 dakika olmalıdır.

3. Testis histopatolojisi: NOA'lı erkeklerde sperm elde etmede en önemli prediktif faktördür. Sertoli cell only sendromu (SCOS) saptanan hastalarda m-TESE ile ortalama %37, TESE ile %14, maturasyon arresti saptanan hastalarda m-TESE ile %49, TESE ile %27, hipospermatogenez saptanan hastalarda m-TESE ile %85, TESE ile %73 oranlarında sperm bulma oranları bildirilmiştir.

4. Y kromozom delesyonları: Y kromozomunun kısa kolunda spermatogenez ile ilgili olan AZFa, b ve c bölgeleri bulunmaktadır ve bu bölgelerde ortaya çıkan delesyonlar fertiliteyi olumsuz yönde etkilemektedir. Azospermik hastalarda sıklığı %8-12'dir. AZFc delesyonu en sık görülen tip iken (%65-70) sırasıyla AZFb ve AZFb+c veya AZFa+b+c delesyonları görülmektedir. Histolojik olarak komplet AZFa de- lesyonunda, SCOS görülürken, komplet AZFb delesyonunda erken matürasyon arresti veya SCOS görülmektedir. AZFc delesyonu olan hastaların %70'inin ejakulatlarında sperm bulunmaktadır fakat tipik olarak ml'de 1milyonun altındadır. AZFc delesyonu olan azospermik hastalarda sperm bulma oranı ise %50-60 arasındadır. AZFc delesyonu sperm elde etmede iyi prognostik faktör, AZFa ve b delesyonları kötü prognostik faktörlerdir. Komplet AZFa ve b delesyonlarında sperm bulunamazken, parsiyel AZFa ve b delesyonlarında sperm bulunabilmektedir.

m-TESE'de sperm elde etme oranlarını artırmak için yeni teknikler denenmektedir. Testisin sferik yapısının üç boyutlu geometrik analizi sonucu geliştirilen yeni bir teknikte testisin longutidunal kesi sonrası tranvers dilimlere ayrılarak değerlendirilecek tübül yüzey alanını en üst seviyeye çıkarmak hedeflenmiş ve standart m-TESE'ye göre daha fazla sperm elde etme oranı bildirilmiştir (%29 vs %45).

Potansiyel doku hasarını azaltmak amacıyla geliştirilen bir diğer yeni teknik (mikrodiseksiyon m-TESE) ise tunikaya yapılan mini insizyon (1 cm) ve superfisyal doku örneklemesini içerir. Bu sayede mini insizyonla %25 vakada sperm elde edilmiş ve testis dokusunun daha fazla travmatize edilmesinin önüne geçilmiştir.

Bir başka yeni teknik ise trifokal m-TESE yöntemidir. Başlangıçta prosedürde standart bir m-TESE ile aynı adımlar izlenir. Testise erişim sağlandıktan sonra, sırasıyla epididimin başına yakın üst polde, orta hatta ve alt polde tunika albugineaya üç transvers insiz-

yon yapılır. Üç insizyondan süperfisyal parankim örneklemesi için keskin makas kullanılır. Eğer sperme ulaşılamaz ise orta hat insizyonu genişletilip standart bir M-TESE operasyonu gerçekleştirilir. Aynı işlem karşı testise de uygulanır. Bu yöntem ile standart m-TESE'ye göre anlamlı şekilde daha fazla sperm elde etme oranı bildirilmiştir (%29.4 vs %26.9).

m-TESE'de matur spermatozoa bulunamayan hastalarda elde edilen round spermlerin enjeksiyonu denenmiş başka bir yöntemdir. Sonuçlar beklentilerin altındadır.

NONOBSTRÜKTİF AZOSPERMİDE TESE ÖNCESİ MEDİKAL TEDAVİ

NOA olan hastalarda m-TESE öncesi medikal tedavi tartışmalıdır. Hipotalamik-pituiter aksın disfonksiyonuna bağlı azoospermiyle başvuran erkeklerin çoğu, gonadotropin salınım hormonu (GnRH) veya gonadotropinler ile medikal tedaviden dramatik olarak fayda sağlamaktadır. Testiküler disfonksiyona bağlı azospermi hastalarında hedef, medikal tedavi ile hem testosteron hem de FSH düzeylerini arttırarak spermatogenezi uyarmaktır. Kullanılan ilaçlar; klomifen sitrat, gonadotropinler ve aromataz inhibitörleridir. Klomifen sitrat, selektif östrojen reseptör düzenleyicisidir. Hipotalamusa etki ederek östrojenin bloke edici etkisini ortadan kaldırmakta ve böylelikle FSH ile LH salınımını stimüle etmektedir. Bu etki sonucunda testisküler testosteron üretimi artar. Önerilen tedavi dozu günde bir defa 25-50 mg'dır. hCG, LH analoğudur ve Leydig hücrelerindeki LH reseptörlerine bağlanarak testosteron üretimini stimüle eder. Önerilen doz 1500 – 5000 IU/hafta'dır. Aromataz inhibitörleri, testosteronun östradiole (E2) dönüşümünü bloke ederek testosteron düzeylerini arttırırlar. Bu amaçla kullanılan aromataz inhibitörleri anastrazol 1mg/gün ve testolakton 100-200 mg/gün dozlarında uygulanmaktadır. Medikal tedavinin potansiyel faydası ile ilgili altta yatan mekanizma kesin olmamakla birlikte, artmış intratestiküler testosteron seviyesinin rezidüel spermatogenik aktivitedeki spermatogonya DNA sentezini ve spermiogenezi uyararak etki ettiği öne sürülmektedir. Aromataz inhibitörleri için hastada serum T ve E2 değerlerinin ölçümü sonucu düşük T (<300 ng/dl) ve düşük T/E (<10) oranı varsa tedavi önerilmektedir. Tedavide minimum üç ay boyunca T'nun >450 ng/ dl seviyelerinde ve T/E oranının >10 olarak kalması için dozları titre edilmelidir. Kontrol semen analizi üç ay sonra yapılmalıdır.

TESE tekrar edilebilir bir yöntemdir. İlk TESE ile sperm bulunduğu taktirde tekrarlayan TESE'lerde de sperm bulma oranları yüksektir. Başarısız konvansiyonel TESE sonrası yapılan m-TESE'de %25-44 oranında sperm saptanabilirken, başarısız m-TESE sonrası yapılan ikinci m-TESE'de sperm bulma oranları oldukça düşüktür (%6-10). TESE'nin tekrarlanması planlandığında 6 ay beklenmelidir.

KAYNAKÇA

1. Agarwal, Deepinder F, Cocuzza M, Agarwal R, Short RA, Sabanegh E, Marmar JL. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. Urology, 2007. 70: 532.
2. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on varicocele and infertility (abstract). Fertil Steril. 2004;82:142-5.

3. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health 2022.
4. Esteves SC, Miyaoka R, Roque M, Agarwal A. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis. Asian J Androl. 2016 Mar-Apr;18(2):246-53.
5. Ding, H, Tian J, Du W, Zhang L, Wang H, Wang Z. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. BJU Int, 2012. 110: 1536.
6. Campbell-Walsh Urology, 11th Edition 2016.
7. Modgil V, Rai S, Ralph DJ, Muneer A. An update on the diagnosis and management of ejaculatory duct obstruction. Nat Rev Urol. 2016 Jan;13(1):13-20.
8. Ishikawa T. Surgical recovery of sperm in nonobstructive azoospermia. Asian J Androl. 2012 Jan;14(1):109-15.
9. Schlegel PN. Causes of azoospermia and their management. Reprod Fertil Dev. 2004;16(5):561-72. 11.
10. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on evaluation of the azoospermic male. Fertil Steril. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S210-5.
11. Bernie AM, Mata DA, Ramasamy R, Schlegel PN. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2015 Nov;104(5):1099-103.e1-3.
12. Ramasamy R, Lin K, Gosden LV, Rosenwaks Z, Palermo GD, Schlegel PN. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. Fertil Steril. 2009 Aug;92(2):590-3.
13. Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Schachter M, Soffer Y, Ron-El R. Factors influencing the outco- me of ICSI in patients with obstructive and non- obstructive azoospermia: a comparative study. Hum Reprod. 2002 Dec;17(12):3114-21.
14. Mitchell V, Boitrelle F, Pigny P, Robin G, Marchetti C, Marcelli F, Rigot JM. Seminal plasma levels of anti-Müllerian hormone and inhibin B are not predicti- ve of testicular sperm retrieval in nonobstructive azoospermia: a study of 139 men. Fertil Steril. 2010 Nov;94(6):2147-50.
15. Ishikawa T, Nose R, Yamaguchi K, Chiba K, Fujisawa M. Learning curves of microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. Fertil Steril. 2010 Aug;94(3):1008-11.
16. Vernaeve V, Verheyen G, Goossens A, Van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H. How successful is repeat testicular sperm extraction in patients with azoospermia? Hum Reprod. 2006 Jun;21(6):1551.
17. Deruyver Y, Vanderschueren D, Van der Aa F. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. Andrology. 2014 Jan;2(1): 20-4.
18. Esteves SC. Clinical management of infertile men with nonobstructive azoospermia. Asian J Androl. 2015 May-Jun;17(3):459-70.
19. Friedler S, Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Outcome of first and repeated testicular sperm extraction and ICSI in patients with non-obstructive azoospermia. Hum Reprod. 2002 Sep;17(9):2356-61.

Penil Deformiteler

Erhan DEMİRELLİ, Arif KALKANLI, Ateş KADIOĞLU

27 Bölüm

Peyronie hastalığı, lokalize fibrotik plaklar, penil deformite, peniste kısalma, ağrı ve erektil disfonksiyonun (ED) eşlik ettiği penis tunika albuginea'sının fibrotik transformasyonudur. İlk olarak Fransız cerrah Francois Gigot de la Peyronie tarafından 1743'de tanımlanmıştır. Peyronie hastalığının prevalansı %0,4-20,3 arasında değişmektedir. Ülkemizdeki prevelansı %5,3'tür. Hastalık yaşlı erkeklerde, en sık 50-60 yaş arasında görülür. Kırk yaş altında da görülebilmekle beraber bu yaşlarda prevalansı daha düşüktür ve hastalığın etyolojisi tam olarak ortaya konulmamıştır. En yaygın kabul gören hipotez erekte peniste oluşan tekrarlayan mikrovasküler travmalardır. Tunika albugineanın tekrarlayan mikrovasküler travmaları inflamasyona, elastik liflerin bozulmasına ve tunika albugineada transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-beta) aracılı fibrin birikimine neden olur. Bununla beraber anormal yara iyileşmesi, bağ dokusunun fibrotik bir plak halinde yeniden şekillenmesine yol açar. Penil plak oluşumu şiddetli ise peniste koitusa engel olabilecek bir eğrilik oluşur. Peyronie hastalığının doğal seyri değişkendir. Penil kurvatür hastaların %21-48'sinde kötüleşir, %36-67'sinde stabilize olur, hastaların %3- 13'ünde ise spontan iyileşme meydana gelebilir.

Peyronie hastalığı için en yaygın olarak rapor edilen ilişkili komorbiditeler ve risk faktörleri diyabet, hipertansiyon, dislipidemiler, iskemik kardiyopati, otoimmün hastalıklar, ED, sigara, aşırı alkol tüketimi, düşük testosteron seviyeleri ve radikal prostatektomi ve benzeri pelvik cerrahilerdir. Dupuytren kontraktürü ile Peyronie hastalığı birlikteliği de seyrek değildir. Dupuytren kontraktürü olan hastaların yaklaşık dörtte birinde Peyronie hastalığı geliştiği bildirmektedir.

Hastalığın iki fazı vardır. Hastalığın birinci fazı olan akut inflamatuvar faz, semptomların başladığı dinamik dönemdir. Bu dönemde flask peniste ya da ereksiyon esnasında ağrı vardır.

Tunikada palpabl nodül ya da plak saptanabilir. Bu fazda penil kurvatür gelişmeye başlar. İkincisi kronik faz (fibrotik faz) ise, semptomların en az 3 ay stabilize olduğu yani deformitenin ilerlemediği dönemdir.

Sert, palpabl, kalsifiye plaklar bu dönemde oluşmaktadır. Ağrı olabilir ama daha seyrektir. Hastaların %90'ında ağrı başlangıçtan sonra 12 ay içinde kaybolmaktadır.

TANI VE DEĞERLENDİRME

İlk değerlendirmede, semptomlar, ne zaman başladığı, ereksiyonda ağrı, palpabl nodül, kurvatür, penisin uzunluğu, rijiditesi, kopmleks deformitelerin varlığı ve erektil fonksiyon durumu hakkında bilgi edinilir. Klinik pratikte kullanılmak üzere hastalığa özel bir sorgu formu (Peyronie's Disease Questionnaire) geliştirilmiştir. Bu form psikolojik ve fiziksel semptomlar, penis ağrısı ve semptom rahatsızlığı dahil olmak üzere üç alanı ölçer.

Değerlendirmede en dikkat edilmesi gereken durum, medikal ya da cerrahi tedavi zamanlaması için hastalığın aktif fazda olup olmadığının belirlenmesidir. Aktif faz, kısa hastalık süresi, ağrılı ereksiyon ya da penil eğriliğin yakın zamanda progresyon göstermesi ile ilişkili iken ağrının düzelmesi ve en az 3 aylık kurvatür stabilizasyonu hastalığın kronik fazıyla uyumludur. Kronik fazda olduğunu düşündüğümüz hastalara, endikasyon var ise cerrahi tedavi uygulanmalıdır.

Fizik muayene rutin genitoüriner sistem değerlendirmesi ile başlar. Penis mutlaka ereksiyonda değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmede kurvatürün yönü, kurvatür derecesi, eşlik eden kompleks deformitelerin varlığı not edilmelidir. Penis uzunluğu tedavi seçiminde önemlidir ve bu nedenle ereksiyon sırasında uzunluk ölçümü kurvatür yönü ve karşı tarafta ayrı ayrı yapılmalıdır.

Peyronie hastalığı ile ED birlikteliği hastaların yaklaşık yarısında mevcuttur. ED tarifleyen hastalarda ereksiyon kalitesi, Uluslararası Erektil Fonksiyon İndeksi (IIEF) gibi onaylanmış sorgulama formları kullanılarak değerlendirilebilir. Bununla beraber bu hastalarda intrakavernozal enjeksiyonlar ile vazoaktif ajanlar kullanılarak oluşturulacak artifisyel ereksiyonlar, hastaların erektil kapasiteleri hakkında daha objektif bilgiler vererek tedavi seçiminde de yardımcı olacaktır.

Yapılan çalışmalarda Üç Boyutlu Bilgisayarlı tomografi (3D-BT)' nin penil eğrilik derecesini tespit etmede self fotoğraftan daha iyi olduğu fakat kombine enjeksiyon ve stimülasyon (CIS) testi sonrası yapılan muayeden daha iyi olmadığını göstermiştir. Kum saati gibi kompleks deformiteleri göstermede en iyi yöntem CIS testi sonrası yapılan fizik muayenedir. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) veya penil renkli Doppler ultrasonografi (USG) plak tespiti, plak boyutu veya penil eğrilik tanısında rutin olarak önerilmemektedir. Penil renkli doppler USG, ED'si olan hastalarda cerrahi girişim öncesi, penil hemodinami ve vasküler anatomiyi değerlendirmek ve plakların yerini ve kalsifikasyonunu belirlemek için yapılabilir.

TEDAVİ

Peyronie hastalığında uygun tedavinin belirlenmesi; hastalığın evresi, ağrının varlığı, eğriliğin şiddeti ve yönü, penis uzunluğu ve hastanın erektil durumu gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Tedavi seçenekleri konservatif tedavi ve cerrahi tedavi olmak üzere ikiye ayrılır. Hastalığın akut evresindeki hastalar için konservatif tedaviler düşünülebilir. Cer-

Tablo 1. Peyronie hastalığında konservatif tedaviler (EAU Kılavuzu 2021)

Oral tedaviler
Non-steroidal antienflamatuar (NSAİ) ilaçlar
Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü (PDE-5i)
İntralezyonel tedaviler
Verapamil
Nikardipin
Klostridyum kollajenaz
İnterferon-α2b
Hiyaluronik asit
Botulinum toksini
Topikal tedaviler
H-100 jel Ekstrakorporal şok dalga tedavisi (ESWT)
Diğer
Penil Traksiyon Tedavisi
Multimodal Tedavi

rahi tedaviler ise kronik fazda (fibrotik faz), stabil hastalığı olan hastalar için uygundur.

1. Konservatif Tedavi

Peyronie hastalığının konservatif tedavisi, ağrıyı hafifletmek ve hastalığın ilerlemesini önlemek için yardımcı bir tedavi olarak uygulanır. Konservatif tedavi yöntemi olarak oral farmakoterapi, intralezyonel enjeksiyon tedavisi, şok dalgası tedavisi (SWT) ve topikal tedaviler ve diğer tedaviler olmak üzere çeşitli seçenekler önerilmiştir (Tablo 1).

1.1. Oral Tedaviler

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında pentoksifilin, E vitamini, tamoksifen, prokarbazin, potasyum para-aminobenzoat (potaba), omega-3 yağ asitleri, E vitamini ve L-karnitin kombinasyonu gibi oral tedavilerin kullanımını etkinlik eksikliği veya etkinliğine dair yeterli kanıt olmamasından dolayı önerilmemektedir. EAU kılavuzlarında önerilen oral tedaviler non-steroidal antienflamatuar (NSAİ) ilaçlar ve PDE-5 inhibitörleridir (PDE-5i).

1.1.1. Non-steroidal antienflamatuar (NSAİ) ilaçlar

Akut fazda hastalarda mevcut olan penis ağrısı için NSAİ ilaçlar önerilebilir. Tedavi etkinliğinin izlenmesinde ağrı seviyeleri periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

1.1.2. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü (PDE-5i)

PDE-5i'lerinin hayvan çalışmalarında kollajen/düz kas ve kollajen-3/kollojen 1 oranını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca transforming büyüme faktörü (TGF)-b1 inhibisyonu yoluyla apoptozu artırdığı da bildirilmiştir. Ayrıca yapılan klinik çalışmalarda PDE-5i'lerinin kontrollere kıyasla penil eğriliği azaltmada ve septal skarları yeniden şekillendirmede faydalı olduğu, erektil işlevi ve ağrıyı iyileştirdiği gösterilmiştir.

1.2. İntralezyonel Tedaviler

Peyronie hastalığında direkt plak içine enjeksiyon yapılması diğer bir konservatif tedavi yöntemidir. Yüksek dozda ilacın direk olarak lezyon içersine verilmesine olanak sağlar fakat yoğun ve kalsifiye plak varlığında lezyon içine enjeksiyon yapılabilmesi oldukça zordur. Bu yöntemle verapamil ve nikardipin gibi kalsiyum kanal antagonistleri, Klostridyum kollajenaz, interferon-α2b,

steroidler, hyaluronik asit ve botulinum toksini gibi ajanlar kullanılmaktadır.

1.2.1. Kalsiyum kanal antagonistleri

Verapamil ve nikardipin gibi kalsiyum kanal antagonistlerinin intralezyonel olarak kullanımları tedavi başarısı ile ilgili çelişkili sonuçlar nedeniyle artık önerilmemektedir.

1.2.2. Klostridyum kollajenaz

Kollojeni hedef alan saflaştırılmış bir bakteri enzimi olan Klostridium kollajenaz Peyronie hastalığının tedavisinde intralezyonel kullanımda FDA onayı almış tek ilaçtır. Ventral plağı olmayan, kurvatürü 30° ile 90° arasında olan ve ereksiyon kapasitesi yeterli olan hastalarda endikedir. Orijinal tedavi protokolü, her 6 haftada bir 24-72 saat arayla 0,58 mg Klostridyum kollajenazın iki enjeksiyonundan oluşan maksimum dört döngü şeklindedir.

1.2.3. İnterferon α-2b

İnterferon doku kültüründe hem fibroblast çoğalmasını hem de kollajen üretimini inhibe etmektedir. Buna ilave olarak kollagenez üretiminde artışa neden olur. İntralezyonel injeksiyonlar 12 hafta, haftada 2 kez 10 ml izotonik içinde $5X10^6$ Ünite şeklinde toplam 6 kür uygulanır. Plaseboya göre kurvatür, plak boyutu ve yoğunluğu, ağrı iyileşmesi açısından anlamlı derecede etkili bulunmuştur.

1.2.4. Steroidler, hyaluronik asit ve botulinum toksini

Steroidlerle intralezyonel tedavide tek-kör, plasebo kontrollü çalışmada penil deformite, penil plak boyutu ve ağrı açısından anlamlı fark görülmemiştir. Etkinliğinin gösterilememiş olması ve doku atrofisi, derinin incelmesi ve immünosupresyon gibi yan etkiler nedeniyle önerilmemektedir. İntralezyonel hyaluronik asit veya botulinum toksini ile tedaviyi destekleyecek sağlam bir kanıt bulunmamaktadır.

1.3. Topikal Tedaviler

1.3.1. Topikal verapamil ve H-100 Jel

Penil şafta uygulanan topikal tedavilerin tunika albuginea içinde yeterli seviyelerde aktif ilaç oluşturduğuna dair yeterli kanıt yoktur. Etkinlik verilerinin olmaması nedeniyle topikal tedavilerin kullanılması önerilmez.

1.3.2. Extrakorporeal şok dalgası tedavisi (ESWT)

Deneysel çalışmalarda ESWT'nin peniste anjiogenik faktörleri aktive ederek penisin hemodinamisini iyileştirdiği, lokal kan akımını artırdığı ve inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. Bununla beraber korpus kavernozumda düz kas, kolajen ve elastik lifler üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Peyronie hastalığındaki penil plak üzerine ESWT'nin muhtemel iki etkisi olduğu düşünülmektedir. Birincisi penil plağa doğrudan hasar vererek remodeling oluşturur, ikincisi ise inflamatuvar bir yanıt sonucunda ısı üreterek damarlanma artışı ve makrofaj aktivite artışı ile plak lizisi ve sonunda plak rezorpsiyonuna yol açmaktadır. Klinik çalışmaların çoğunda ESWT' nin ağrı açısından iyileşme sağladığı, ancak penis eğriliği ve plak boyutu üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bakr ve ark. yapmış olduğu bir meta-analizde ise ESWT

sonrası plak boyutunun, ESWT öncesindeki plak boyutuna göre azaldığı fakat bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Öte yandan plasebo uygulaması sonrasında plak boyutunun uygulama öncesine göre artmış olduğu gösterilmiştir. Aynı meta-analizde erken dönem ağrı palyasyonunda ESWT ve plasebonun benzer olduğu bildirilmiştir. EAU kılavuzlarında ise akut fazda ağrı palyasyonu amacıyla ESWT kullanımını düşük derece ile önermektedir.

1.4. Diğer

1.4.1. Penil Traksiyon Tedavisi

Dupuytren kontraktüründe sürekli traksiyon uygulanması parçalayıcı enzimlerin aktivitesini arttırmaktadır. Bu durum, gerilme direncinin kaybına yol açmakta ve yeni kollajen sentezini artırmaktadır. Penil traksiyon tedavisi (PTT) miyofibroblast aktivitesini azaltarak ve matris metalloproteinaz up-regülasyonu yoluyla kolajen remodelingi oluşturur ve böylece Peyronie hastalığında hastalık modifikasyonu sağlar.

Pratikte PTT'nin amacı penil eğriliği azaltmak, penis çapını artırmak ve kısalan penisin uzunluğunu iyileştirmektir. Bu amaçla 6 ay boyunca penise günlük 2-8 saat traksiyon uygulanır. Tedavi esnasında ciddi yan etkiler saptanmaz. EAU kılavuzlarında sonuç verileri sınırlı olsa da, penil deformiteyi azaltmak için veya multimodal terapi yaklaşımının bir parçası olarak penil traksiyon cihazları ve vakum cihazları önerilebilir.

1.4.2. Vakum Ereksiyon Cihazı

Vakum ereksiyon cihazı (VEC) tedavisi, kavernöz sinüslerin genişlemesine, retrograd venöz kan akışının azalmasına ve arteriyel akışın artmasına neden olur. VEC tedavisi ile hipoksi ile indüklenebilir faktör-1α (HIF-1α), TGF-β1, kollajenaz ve apoptoz azalırken endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) ve α -düz kas aktini artar.

1.4.3. Multimodal Tedavi

Peyronie hastalığının akut faz tedavisi için farklı oral ilaçların kombinasyonu kullanılabilir. Ancak hangi ilaçların kombine edilebileceği veya optimum ilaç dozu konusunda bir fikir birliği yoktur. Bununla beraber intralezyonel verapamil tedavisinin tek başına ve antioksidanlar ve lokal diklofenak ile kombinasyonunu karşılaştıran bir çalışmada kombinasyon tedavisinin ağrıyı azaltmada monoterapiye göre üstün olduğu gösterilmiştir. EAU kılavuzlarında, penil traksiyon tedavisi ve penil vakum ereksiyon cihazı tedavisinin multimodal tedavinin bir parçası olarak intralezyonel tedaviler ile kombinasyonunun penis eğriliğini azaltabileceği ve penis uzunluğunu artırabileceği bildirilmektedir.

2. CERRAHİ TEDAVİ

Penil deformite, instabilite veya ED nedeniyle cinsel ilişkiye giremeyen, hastalık başlangıç süresi 12 aydan uzun ve/veya stabil/ağrısız dönemi 6 aydan uzun olan hastalarda cerrahi tedavi endikasyonu vardır. Cerrahi planlanan hastada cerrahinin riskleri hakkında bilgi verilmelidir. Penis kısalması, ED, penil uyuşma, tekrarlayan eğrilik riski ve cilt altında sütürlerin palpasyonu gibi olabilecek riskler belirtilmelidir. Cerrahi yöntem belirlenirken penil

uzunluğun yeterli olup olmadığı, eğriliğin şiddeti, vajinal penetrasyona engel olabilecek kompleks deformitelerin (menteşe veya kum saati deformiteleri) varlığı ve ED varlığında medikal tedaviye yanıt verip vermediği ayrıntılı incelenmelidir. Buna göre, erektil fonksiyonları normal olan, kum saati gibi kompleks deformiteleri olmayan ve 60°'nin altında basit kurvatüre ve yeterli penil uzunluğa sahip hastalar için tunikanın kısaltıldığı prosedürler tercih edilebilir. Diğer taraftan, yeterli erektil kapasiteye sahip, kum saati veya diğer kompleks deformitesi olan, yeterli penil uzunluğu olmayan veya 60°'nin üzerinde kurvaturu bulunan hastalarda tunikanın uzatıldığı prosedürler daha uygun cerrahi yöntemlerdir. Medikal tedaviye yanıtsız ED'si olan Peyronie hastalarına ise penil protez implantasyonu önerilmelidir. Cerrahi tedavi sonrası 20°' den daha fazla eğrilik gelişme riski %16.7 olup diabetik hastalarda ve diayabetik olmayan genç hastalarda daha fazladır.

2.1. Tunikal Kısaltma Prosedürleri

2.1.1. Nesbit Prosedürü

İlk olarak 1965 yılında Nesbit tarafından konjenital penil kurvatürü tedavi etmek amacıyla tanımlanmış ve daha sonra Peyronie hastalığı için de başarılı bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Bu prosedür, kurvatürün en belirgin olduğu bölümden elips şeklinde parça çıkartılarak penisin uzun kenarının kısaltılması ile penisin düzeltilmesi esasına dayanır. Yapılan çalışmalarda komplet penil düzelme oranları %79-%100 ve hasta memnuniyeti %67- 100 arasında değişmektedir. Bazı çalışmalarda 3cm'e kadar penil kısalma rapor edilmiştir. Postoperatif ED %2' nin altındadır.

2.1.2. Yachia Prosedürü

Heineke-Mikulicz prensibine dayanır. Tunika albugineada longitidunal tek uzun ya da küçük multipl insizyonlar horizontal kapatılır. Hasta memnuniyeti %73-%100 arasıdır.

2.1.3. Penil Plikasyon

Nesbit prosedürüne benzemekle beraber uygulaması daha kolay ve daha az invazivdir. Bu nedenle en sık kullanılan yöntemdir. Tunika albugineanın konveks tarafına emilmeyen sütürler konulması ile penisin uzun tarafı kısaltılarak penis düzeltilir. Komplet düzelme oranları %58-100, postoperatif ED oranları ortalama %10 civarında bildirilmiştir. Penil plikasyon cerrahisine bağlı olarak görülen yaygın komplikasyonlar ağrı, penil hematom ve ödemdir.

2.2. Tunikal Uzatma Prosedürleri

Penis konveks yüzünde bulunan ve eğriliğe neden olan plağın en belirgin noktadan insize edilmesi ve oluşan defektin herhangi bir greft materyali ile kapatılması presinbine dayanır. Total plak eksizyonu, veno-oklüziv mekanizmada bozulmaya ve yüksek oranda ED'ye yol açtığı için önerilmemektedir. İdeal bir greft materyali; kolay temin edilebilir, kolay süture edilebilir, esnek ve ucuz olmalı, antijenitesi ve enfeksiyon riski düşük olmalı, iyi tolere edilebilmeli, morbiditesi düşük olmalı ve minimal doku reaksiyonu oluşturmalıdır. Tunikal uzatma prosedürlerinde kullanılan greftler; otolog greftler, allogreft, xenogreft ve sentetik materyallerdir. (Tablo 2)

Tablo 2. Peyronie cerrahisinde kullanılan greft tipleri (EAU klavuzu 2021)

	Başarı Oranı (%)	Penis Kısalması (%)	ED (%)
Otolog greftler			
Dermis	% 81,2	%59,9	%20,5
Ven Greftleri	%85,6	%32,7	%14,8
Tunika albuginea	%85,2	%16,3	%17,8
Tunika vaginalis	%86,2	%32,2	%9,6
Temporal fasya/ Fasya lata	%100	%0	%0
Bukkal mukoza	%94,1	%15,2	%5,3
Allogreftler (kadavra)			
Pericardium	%93.1	%23.1	37.8
Fascia lata	%78.6	%28.6	7.1
Dura matter	%87.5	%30	17.4
Ksenogreftler			
Domuz ince barsak submukozası	%83,9	%19,6	%21,9
Sığır perikardı	%87,4	%20,1	%26,5
Sığır dermisi	%93	%0	%25
Domuz dermisi	%73,7	%78,9	%63

2.2.1. Otolog Greftler

Otolog greft olarak kullanılan materyaller dermis, ven, temporal fasya, fasya lata, tunika vajinalis, tunika albuginea ve bukkal mukozadır. Günümüzde otolog greft olarak en sık safen ven kullanılmaktadır. Ven grefti ile %75-96 oranında başarılı penis düzelmesi görülmesine rağmen, hastaların %20'sinde penil kurvatür, %17'sinde penil kısalma ve %5'inde greft herniasyonu bildirilmiştir. Bu prosedürün diğer bir önemli dezavantajı da ikinci bir insizyonun getirdiği ek komorbiditedir. Dermal greftler, greft tarafında tunika duvar gerilimini azaltıp yüksek oranda veno-oklüziv disfonksiyona neden olduğu için güncel serilerde kullanılmamaktadır. Bukkal mukoza greftlerinde kısa dönem sonuçları oldukça yüz güldürücü olup, greft kontraksiyonunun olmaması ve spontan ereksiyonların erken dönemde başlaması başlıca avantajlarıdır.

2.2.2. Allogreftler ve Ksenogreftler

Allogreftler, insan kadavra perikardiyumu veya dermis gibi aynı türden elde edilen ekstraselüler matriks dokularıdır. Ksenogreftler ise, sığır perikardiyumu veya domuz ince barsak mukozası gibi hayvan dokularından (farklı türden) elde edilen dokulardır. Bu greftlerin otolog greftlere göre avantajları materyalin çıkartılması için ikinci bir insizyon gerektirmemesidir. Bu durum hem ameliyat süresini kısaltır hem de ikinci insizyona bağlı olarak gelişen komorbiditelerin oluşmamasını sağlar.

Kadavra dura materi, enfeksiyon riski nedeniyle artık kullanılmamaktadır. Kadavra perikardının en büyük üstünlüğü mini-

mal inflamatuvar cevap oluşturan asellüler matriksten oluşması ve içerisinde tunikal dokunun gelişmesine izin vermesidir. Allogreft cerrahisinde orta vadeli sonuçlar otolog greftlerle benzerdir.

Domuz ince bağırsağının submukozal tabakasından türetilen tip I kollajen bazlı bir ksenojenik greft olan ince bağırsak submukozasının, dokuya özgü rejenerasyonu ve anjiyogenezi desteklediği ve konak hücre göçünü, farklılaşmasını ve endotel hücrelerinin büyümesini desteklediği gösterilmiştir. İnce barsak submukozası kullanılan hastalarda penil düzelme oranları %63-91, genel memnuniyet oranları %35-85, greft kontraksiyonu %25 ve kurvatür nüksü %37-75 arasında bulunmuştur.

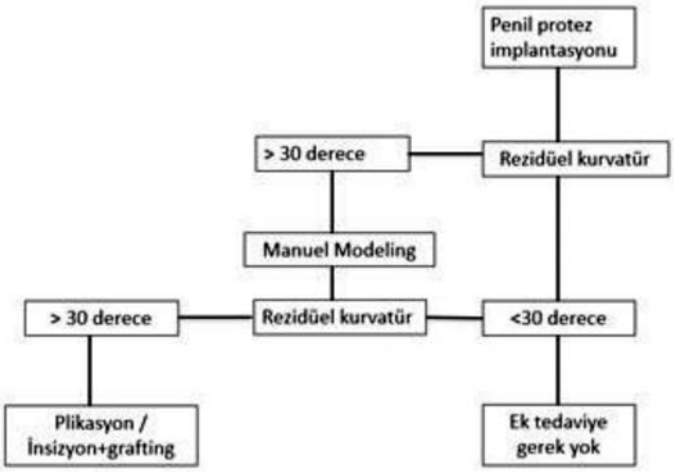
2.2.3. Sentetik Greftler

Sentetik greftler artmış enfeksiyon riski, aşırı inflamatuar cevaba neden olması, fibrozise yol açması, kontraktür ve alerjik reaksiyon riski nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır.

2.3. Penil Protez İmplantasyonu

Penil protez implantasyonu (PPİ), PDE-5i veya intrakavernöz vazoaktif ajan enjeksiyonları ile medikal tedaviye yanıtsız erektil disfonksiyonu olan peyronie hastaları için uygun bir tedavi seçeneğidir. Peyronie hastalarında tüm protez tipleri kullanılabilmesine rağmen en efektif olanları şişirilebilir penil protezlerdir. Peyronie hastalarında mallable penil protez takılması sonrasında memnuyetsizlik oranı %52' dir. Bu hastaların partnerlerinde de %60 oranında memnuyetsizlik bildirilmiştir.

Hafif/orta derecede penil eğriliği olan çoğu hastada protezin silindirinin korpus kavernozum içine yerleştirilmesi ile eğriliğin düzeldiği gösterilmiştir. Eğer protezin yerleştirilmesinden sonraki 30°' den daha az bir rezidüel eğrilik kalır ise, protezin kendisi sonraki 6-9 ay boyunca eğriliği düzeltmek için bir iç doku genişletici görevi göreceğinden başka bir işleme gerek yoktur. Rezidüel eğriliğin 30°'den fazla olduğu hastalarda ise Wilson ve ark. tarafından tariflenen bir manual modelling yöntemi uygulanır. Wilson manevrası da denilen bu yöntemde penil protez silindirleri maksimum şişirilir. Daha sonra penis, eğriliğin zıt yönünde zorla bükülür ve bükülmüş pozisyonda en az 90 saniye tutulur. Bu manevra, Peyronie plaklarının ayrılmasına ve rüptüre olmasına neden olur. İkiden fazla seansın manuel olarak modellenmesi tavsiye edilmez. Bu manevra ile %86 oranında başarılı düzleştirme olduğu bildirilmiştir. Wilson manevrasından sonra 30°'den daha fazla bir eğirilik sebat ediyor ise Nesbit, penil plikasyon ya da Peyroni plağının insizyonu uygulanabilir (Şekil 1). Eğer plak insizyonu sonrasında oluşan tunika albuginea defekti küçük ise açık bırakılabilir. Tunika defekti 2 cm'den büyük ise tunika albuginea defekti greft ile kapatılmalıdır. Bu sayede implant herniasyonu ya da skatris, kontraktürü önlenmiş olur. Otolog rektus fasyası ve hazır greftler en sık kullanılan ve önerilen greftlerdir. Enfeksiyon, malformasyon gibi komplikyonlar genel popülasyon ile benzerdir.



Şekil 1. Peyronie hastalarında penil protez implantasyonu algoritmi

KAYNAKLAR

1. Chung E, Ralph D, Kadioglu A, Garaffa G, Shamsodini A, Bivalacqua T, Glina S, Hakim L, Sadeghi-Nejad H, Broderick G. Evidence-Based Management Guidelines on Peyronie's Disease. J Sex Med. 2016 Jun;13(6):905-23. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.04.062. PMID: 27215686.
2. Kadioglu A, Dincer M, Salabas E, Culha MG, Akdere H, Cilesiz NC. A Population-Based Study of Peyronie's Disease in Turkey: Prevalence and Related Comorbidities. Sex Med. 2020 Dec;8(4):679-685. doi: 10.1016/j.esxm.2020.09.002.
3. El-Sakka AI, Salabas E, Dinçer M, Kadioglu A. The pathophysiology of Peyronie's disease. Arab J Urol. 2013 Sep;11(3):272-7. doi: 10.1016/j.aju.2013.06.006.
4. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A, et al. Sexual and Reproductive Health in EAU Guidelines 2022.
5. Hussein AA, Alwaal A, Lue TF. All about Peyronie's disease. Asian J Urol. 2015 Apr;2(2):70-78. doi: 10.1016/j.ajur.2015.04.019.
6. Ilg MM, Stafford SJ, Mateus M, Bustin SA, Carpenter MJ, Muneer A, et al. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors and Selective Estrogen Receptor Modulators Can Prevent But Not Reverse Myofibroblast Transformation in Peyronie's Disease. J Sex Med. 2020 Oct;17(10):1848-1864. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.06.022.
7. Özmez A, Ortac M, Cevik G, Akdere H, Bakır B, Kadıoğlu A. The Effectiveness of 3-D Computed Tomography in the Evaluation of Penile Deformities in Patients With Peyronie›s Disease: A Pilot Study. Sex Med. 2019 Sep;7(3):311-317. doi: 10.1016/j.esxm.2019.06.009.
8. Chung E, Deyoung L, Brock GB. The role of PDE5 inhibitors in penile septal scar remodeling: assessment of clinical and radiological outcomes. J Sex Med. 2011 May;8(5):1472-7. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02217.x.
9. Ozturk U, Yesil S, Goktug HN, Gucuk A, Tuygun C, Sener NC, et al. Effects of sildenafil treatment on patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction. Ir J Med Sci. 2014 Sep;183(3):449-53. doi: 10.1007/s11845-013-1036-5.
10. Paulis G, Cavallini G, Giorgio GD, Quattrocchi S, Brancato T, Alvaro R. Long-term multimodal therapy (verapamil associated with propolis, blueberry, vitamin E and local diclofenac) on patients with Peyronie's disease (chronic inflammation of the tunica albuginea). Results of a controlled study. Inflamm Allergy Drug Targets. 2013 Dec;12(6):403-9. doi: 10.2174/18715281126661312051124 32.
11. Tefekli A, Armagan A, Erol B, Celtik M, Kilicaslan I, Nurten A, Kadioglu A. Effects of extra-corporeal shock waves on penile hemodynamics and histopathology in rats. Asian J Androl. 2002 Dec;4(4):249-53.
12. Ortaç M, Küçükergin C, Salabaş E, Seçkin Ş, Kadıoğlu A. Effect of low-energy shockwave therapy on angiogenic factors in the penile tissue of diabetic rats. Turk J Urol. 2017 Jun;43(2):130-134. doi: 10.5152/tud.2017.35002.
13. Bakr AM, El-Sakka AI. Extracorporeal Shockwave Therapy in Peyronie's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. J Sex Med. 2021 Oct;18(10):1705-1714. doi: 10.1016/j.jsxm.2021.06.012.

14. Kadioglu A, Küçükdurmaz F, Sanli O. Current status of the surgical management of Peyronie's disease. Nat Rev Urol. 2011 Feb;8(2):95-106. doi: 10.1038/nrurol.2010.233.
15. Kadıoğlu A, Salabaş E, Özmez A, Ural AF, Yücel ÖB, Ortaç M, et al. Peyronie's disease surgery: Surgical outcomes of 268 cases. Turk J Urol. 2018 Jan;44(1):10-15. doi: 10.5152/tud.2018.87405.
16. Salabas E, Ozmez A, Ermec B, Cevik G, Akdere H, Kadioglu A. Penile curvature after Peyronie's disease surgery: What are the risk factors? Andrologia. 2020 Dec;52(11):e13860. doi: 10.1111/and.13860.
17. Ermeç B, Canat HL, Kadıoğlu A. (2016). Peyronie Hastalığı. Resim S, Kadıoğlu A (Ed.), Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı (1. baskı) içinde (s.145-167). İstanbul: Nobel Kitapevi.
18. Kadioglu A, Akman T, Sanli O, Gurkan L, Cakan M, Celtik M. Surgical treatment of Peyronie's disease: a critical analysis. Eur Urol. 2006 Aug;50(2):235-48. doi: 10.1016/j.eururo.2006.04.030.
19. 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 May;4(3):581-595. doi: 10.1111/j.1743-6109.2007.00461.x.
20. Wilson SK, Delk JR 2nd. A new treatment for Peyronie's disease: modeling the penis over an inflatable penile prosthesis. J Urol. 1994 Oct;152(4):1121-3. doi: 10.1016/s0022- 5347(17)32519-3.

Skrotal Patolojiler

Eyüp Veli KÜÇÜK, Hakan KARACA

28 Bölüm

Skrotal ağrı ile başvuran hastaların sağlıklı bir şekilde değerlendirilebilmesi için skrotal ve testiküler anatomi ile embriyolojik gelişimleri iyi bilinmelidir, çünkü ilk değerlendirmeden tedaviye kadar geçen süre organ fonksiyonunun korunmasında çok önemlidir. Skrotum, septum ile iki kompartmana ayrılan fibromusküler bir kese olarak penisin posteroinferiorunda, simfizis pubis ile midperineum arasında yer alır. Her bir kompartmanda eksternal spermatik fasya, spermatik kord, testis ve epididim yer alır. Skrotum dıştan içe cilt, dartos kası, eksternal spermatik fasya, internal spermatik fasya ve tunika vaginalisten oluşur. Eksternal ve internal pudental arterler tarafından kanlanması sağlanırken lenfatik drenajı superfisiyal inguinal lenf nodlarına olmaktadır. Testisler, yaklaşık 6.gestasyonel haftada inguinal bölgeye yakın olan mezonefrozun medialinde yer almaktadır. Gebeliğin 3.trimesterinde tam olarak belirlenemeyen endokrin ve parakrin sinyaller yardımıyla testis skrotuma iner. Peritondan bir cep olarak uzanan prosessus vajinalis, gubernakulum boyunca gelişip kısmen çevresini de sarar ak inguinal kanal ve skrotumda potansiyel bir boşluk oluşturur. Spermatik arterler ve pampiniform venöz pleksus, testislere inguinal kanal proksimalinden girer ve vas deferens ile birlikte spermatik kordu oluşturur. Testis, gubernaculum ile skrotuma bağlanır.

SKROTUMUN KONJENİTAL ANOMALİLERİ

Aksesuar skrotum: Skrotum konjenital anomalilerinin en nadir görülenidir. Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, gelişimin 4. ile 12. haftalarında labioskrotal şişliklerin anormal migrasyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. En yaygın lokalizasyonu mid-perinedir. Aksesuar skrotumda testis bulunmaz. Bu ek dokuda, tipik olarak gelişmiş bir skrotumda bulunan aynı histolojik özellikler mevcuttur.

Bifid skrotum: Bifid skrotum, skrotumun orta hattında ortaya çıkan anormal bir yarıktır. Bu yarık, labioskrotal kıvrımların

yetersiz füzyonundan kaynaklanır. Bu füzyon anomalisi ilk trimesterde androjenlerin yetersiz sekresyonuna sekonder olarak ortaya çıkmaktadır. Bu androjenik yetersiz sekresyon hipospadiasa neden olabilir ve bu durum bifid skrotum ile doğan çoğu hastada aynı zamanda hipospadias görülmesi ile sonuçlanır.

Ektopik skrotum: Gubernakulum oluşum defektine sekonder olarak inguinal kanal boyunca hemiskrotumun anormal yerleşimi olarak tanımlanır. En sık suprainguinal, inguinal ve perineal yerleşimli olarak görülmektedir.

Penoskrotal transformasyon: Bu durum, penisin skrotuma göre anormal bir konumda olduğu bir genital malpozisyondur. Bu nadir malformasyon, gebeliğin 9. ile 11. haftasında kaudal migrasyon sırasında skrotum defektinden kaynaklanır. Bu inversiyon parsiyel veya komplet olarak sınıflandırılabilir. Penis, skrotumun ortasında yer alıyorsa parsiyel transpozisyon söz konusudur. Komplet penoskrotal transpozisyon ise penisin skrotumun altından çıkmasıyla görülür. Bu anomali, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem konjenital malformasyonları ile birlikte ortaya çıkabilir.

TESTİS TORSİYONU

Testisin kendi etrafında dönmesi sonucu spermatik kordun kıvrılması ile birlikte venöz kan akımı kesilir ve bu durum testisin venöz konjesyonuna yol açar. Testis hassas, şiş ve eritematöz bir hal almaya başlar. Daha sonra arteriyel kan akımı kesilir, bu da testisin iskemisine ve sonunda nekrozuna yol açar. Neonatal dönemde, prosessus vajinalisin de dahil olduğu tüm spermatik kordun kıvrılması ile ekstravajinal torsiyon görülmektedir. Daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde testis torsiyonu genellikle intravajinaldir. Etkilenen testis anormal olarak horizontal pozisyonda olabilir. Testisin elevasyonu ile ağrının artması veya azalmaması (Phren belirtisi) torsiyon lehine olarak değerlendirilir. En sık kullanılan görüntüleme yöntemi %88,9 sensitivite, %98,8 spesifite oranı ile skrotal doppler ultrasonografidir. Anamnez ve fizik muayenesi testis torsiyonu ile uyumlu olan hastalarda görüntüleme tetkikleri ile vakit kaybedilmeden acil cerrahi eksplorasyon uygulanmalıdır. Görüntüleme tetkiklerinin yapılması sırasında meydana gelebilecek gecikme, testis iskemisinin süresini uzatabilir. Bu testis sağkalım-kurtarma oranlarını düşürebilir. Cerrahi eksplorasyon sırasında torsiyon olmaması yani negatif cerrahi eksplorasyon, atlanmış torsiyon tanısına tercih edilir, çünkü tüm görüntüleme çalışmaları yanlış negatif bir orana sahiptir. Cerrahi eksplorasyon hazırlıkları yapılırken manuel detorsiyon denenmeli, ancak cerrahi müdahalenin yerini almamalı veya cerrahi müdahale geciktirilmemelidir. Ameliyat öncesi hastalara bilgilendirilmiş cerrahi onamın bir parçası olarak orşiektomi hakkında detaylı bilgi verilmelidir. Peroperatif tipik olarak transskrotal cerrahi yaklaşım kullanılır. Etkilenen spermatik kordun detorsiyonu sağlanır ve testisin canlılığı değerlendirilir. Etkilenen testis nekrotik veya non-viable

görünümünde ise orşiektomi yapılır. Etkilenen testis viable görünümde ise testisin skrotuma fikse edilmesi önerilir. Etkilenen testisin canlılığına bakılmaksızın kontralateral testi fiksasyonu yapılmalıdır.



Olgu: Testis torsiyonu tanısıyla opere edilen 24 yaşındaki hastada detorsiyon sonrası testis görünümü

EPİDİDİMİT

Epididimit çocukları ve yetişkinleri etkileyen, genellikle orşit ile birlikte görülen bir hastalıktır. Akut epididimitte izlenen ağrı ve skrotal şişlik şikayetleri, altı haftadan daha kısa bir süre boyunca mevcuttur. Kronik epididimit ise, şikayetler üç aydan uzun sürer ve genellikle skrotal şişlik olmaksızın ağrı ile karakterizedir. Çoğu erkekte epididimit için risk faktörleri arasında idrar yolu enfeksiyonları veya cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü, anatomik anormallikler, prostat veya idrar yolu ameliyatları, üriner kateterizasyon öyküsü, uzun süreli oturma, bisiklete binme veya travma sayılabilir.14 yaşından küçük erkek çocuklarda, nedeni büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, enfekte veya steril idrarın ejakulatuar kanallara reflüsüne neden olan anatomik anormalliklerle ilişkili olabilir. Klamidya trachomatis ve Neisseria gonorrhoeae, 14 ila 35 yaş arasında cinsel olarak aktif erkeklerde en sık görülen mikroorganizmalardır. 35 yaşından büyüklerde akut epididimit, en sık olarak prostat hipertrofisine sekonder olarak meydana gelen mesane çıkım obstrüksiyonu sonucu enfekte idrarın ejakulatuar kanallara retrograd olarak ulaşması sonucu görülür. Akut epididimit klinik bir tanıdır. Enfeksiyöz etken araştırılırken orta akım idrar tahlili istenmelidir. Tüm çocuklar ve idrar tahlili sonucu pozitif olan yetişkinler için idrar kültürü bakılmalıdır. 35 yaşından küçük veya yeni bir seks partneri olan cinsel olarak aktif hastalar için N. gonore ve C. trachomatis için nükleik asit amplifikasyon testi yapılmalıdır.

Testis torsiyondan şüphelenilirse, skrotal renkli doppler ultrasonografi yapılmalıdır. Epididimde hiperemi, şişlik görülmesi ve kan akışının artması epididimitli hastalarda sık görülen ultrasonografi bulgularıdır. Testis torsiyonunda ise testis kan akışı azalır veya yoktur. Antibiyotik olarak intramusküler seftriaksona ilaveten (tek 250 mg doz) oral doksisiklin (10 gün boyunca günde iki kez 100 mg) önerilen tedavi rejimidir. 35 yaşından büyük hastalarda, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar daha az olasıdır ve levofloksasin veya ofloksasin ile monoterapi olası enterik organizmaları tedavi etmek için yeterlidir. Klamidya direncinin artması nedeniyle, siprofloksasin artık epididimit tedavisi için yeterli bir alternatif florokinolon değildir.

FOURNİER GANGRENİ

Fournier gangreni, perineal, perianal ve genital bölgelerde görülen enfektif, destrüktif ve fatal seyirli tip 1 nekrotizan fasiittir. Nekrotizan fasiit yaklaşık %30-50 anorektal, %20-40 ürogenital, %20 genital cilt enfeksiyonundan kaynaklanır.

En önemli predispozan faktörler arasında diabetes mellitus, alkolizm, ateroskleroz, periferik arter hastalığı, travma veya yaralanma, Raynaud fenomeni, yetersiz beslenme, tıbbi immünosupresyon (örneğin kemoterapi, steroidler veya malignite), HIV enfeksiyonu, lösemi, karaciğer hastalıkları yer almaktadır. Çoklu predispozan faktörler prognozu kötüleştirmektedir. Yetersiz beslenme ve daha düşük sosyoekonomik statünün de Fournier gangreninin gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu iki faktörün potansiyel olarak kötü perineal hijyen ve daha düşük immunite sonucu Fournier gangrenine yol açtığı düşünülmektedir.

Patofizyolojide enfeksiyöz organizmalar, obliteratif bir endarterite neden olan enflamatuar bir yanıtı tetikler. Vasküler tromboz ve bu bölgeye kan akışında meydana gelen azalma, doku iskemisine yol açar. Dokulardaki azalmış oksijen, daha fazla anaerobik bakterinin çoğalmasına neden olarak fasyal nekroza yol açar. Mikroorganizmanın penetrasyon yeri ve fasyal planların anatomisi enfeksiyonun yaygınlığını belirler. Mikroorganizma, abdominal duvardaki Scarpa fasyasını ve perinedeki Colles fasyasını penetre edip skrotumdaki Dartos fasyası boyunca yayılarak Buck fasyasına ulaşabilir. Testis tutulumu nadirdir.

Klinik

Hastalarda genellikle 3-5 gündür devam eden halsizlik, ateş, skrotumda ağrı, şişlik, kaşıntı ve eritem mevcuttur. Ağrı genelde erken dönemde belirgindir, ancak kutanöz sinirlerin kompresyonu ve hasarı nedeniyle yavaş yavaş uyuşma ve analjezi başlar. Ateş, taşikardi gibi sistemik semptomlar sıklıkla mevcuttur.

Vakaların yaklaşık %40'ında hastalığın başlangıcı daha sinsidir, bu da tanı ve tedavide gecikmeye neden olur. Fizik muayenede pürülan akıntı, krepitasyon ve çevresinde ödemli dokuların olduğu nekrotik doku alanları izlenebilir. Bu bölgeler fournier gangrene doğru ilerledikçe, deri bulguları hastalık sürecinden daha sonra ortaya çıkma eğilimindedir.

Görüntüleme

Radyografi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomoğrafi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemede (MRI) yumuşak doku içerisinde havayı gösterebilir ve hastalığın yaygınlığını belirlemeye yardımcı olabilir. Görüntüleme modalitelerinin kullanımı cerrahi müdahaleyi geciktirmemelidir.

Tedavi

Prognozu ciddi ve mortalitesi yüksek olan Fornier gangreninin tedavisinde temel prensip acil cerrahi debridman ve antibiyotik tedavisidir. Tedavinin amacı sistemik toksisiteyi azaltmak, enfeksiyonun ilerlemesini durdurmak ve etken mikroorganizmaları ortadan kaldırmaktır. Polimikrobiyal florayı dikkate alarak, antibakteriyel tedavi için nitroimidazol, florokinolonlar,

aminoglikozitler ve 2.-3. Kuşak sefalosporinler kullanılabilir. Hastalığın şiddetli formlarında karbapenem sınıfından antibiyotikler tedavi sürecine dahil edilir.

Nekrotik dokunun erken ve radikal olarak çıkarılması, enfeksiyonun ilerlemesini durdurmada çok önemli bir adımdır. Cerrahi debridmandaki gecikme mortalite riskini artırmaktadır, bu sebeple debridman zaman geçirilmeden uygulanmalıdır. Fournier gangreni hastalarında sıklıkla çoklu debridmanlara ihtiyaç duyulur, bu da önemli deri ve yumuşak doku kaybına neden olabilir ve rekonstrüktif cerrahi gerektirebilir.

Fournier gangreninin tedavisinde en önemli parçalardan biri de lokal hijyendir. Yara pansumanlarının günde iki defa değiştirilmesi, yaranın yakından izlenmesi ve tekrarlanan debridman, enfeksiyonu kontrol etmek için gerekli önlemlerdir. Perineal tutulumu olan vakalarda, kolostomi açılarak fekal kontaminasyon önlenebilir. Anal sfinkter yetmezliğine sekonder fekal inkontinans sonucu gelişen ve yara iyileşmesini olumsuz etkileyen yaranın sürekli kontaminasyonu fekal diversiyonu gerektirir. Üretral inflamasyon veya penil tutulum durumlarında üriner diversiyon gerekli olabilir. Üretral katerizasyon yeterli olabilir ancak daha ciddi vakalarda sistostomi endikedir. Vakum Yardımlı Kapama (VAC), cerrahi yaraların ve primer iyileşmesi yetersiz olan komplike yaraların iyileşmesini hızlandırmak için kullanılan bir yöntemdir. Konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, şiddetli anaerobik enfeksiyonu olan hastalarda veya derin doku tutulumu olan hastalarda hiperbarik oksijen tedavisi endikedir.

Olgu: Fournier gangreni tanısıyla cerrahi debritman yapılan hastanın postoperatif görünümü



VARİKOSEL

Varikosel, pampiniform pleksus damarlarının genişlemesi veya tortiyoze görünümü olarak tanımlanır. Klinik olarak sıklıkla sol tarafta görülmesine rağmen bildirilen bilateral varikosel prevalansı %30 ile %80 arasında geniş bir değişkenlik gösterir. İzole sağ taraflı varikosel son derece nadirdir ve altta yatan bir retroperitoneal kitle açısından şüphe uyandırır. Sol varikosellerin prevalansının yüksek olmasının nedeni retroperitoneal anatomi ile açıklanabilir. Sol internal spermatik ven sol renal vene dik olarak açılır, sağ internal spermatik ven ise vena kavaya oblik olarak açılır. Sol internal spermatik ven, sağ internal spermatik vene göre yaklaşık 8 ile 10 cm daha uzun seyirlidir. Sol internal venin uzun seyirli olması ve sol renal vene dik olarak açılması, artan hidrostatik basınçla birlikte venöz kapak mekanizmasının aşılmasına, dolayısıyla spermatik damarların dilatasyonu ve tortiyoze seyirli olmasıyla sonuçlanır.

Varikosellerin progresif testis hasarına ve infertiliteye neden olabileceği iyi bilinmelidir. Hem fertil hem de subfertil erkeklerde dereceden bağımsız olarak testiküler atrofiye yol açtığı gösterilmiştir.

Varikosel, genel popülasyonun %15 ile %20'sinde bulunurken infertilite değerlendirmesi için başvuran erkeklerin yaklaşık %35 ile %40'ında bulunur. Bilinen bir varikosel ile başvuran hastanın kapsamlı bir tıbbi öyküsü alınmalı, fizik muayene, hormon profili ve semen analizi testi yapılmalıdır.

Varikoselin doğru bir şekilde teşhis edilmesi için titiz bir fizik muayene çok önemlidir. İdeal koşullar arasında sıcak bir oda, rahat ve uyumlu bir hasta ve deneyimli bir klinisyen bulunur. Varikosel muayenesi için skrotum sıcak ve rahat olmalıdır. Soğuk bir ortam veya rahatsız bir hasta, dilate tortiyoze venlerin palpe edilmesini zorlaştırabilir.

Dilate tortioze venler, hasta yatar pozisyondayken önemli ölçüde küçülebilir veya hatta kaybolabilir. Varikoselden şüpheleniliyorsa ancak net olarak palpe edilemiyorsa, hasta ayakta dururken valsalva manevrası yapılarak muayene tekrarlanmalıdır.

Fizik muayene bulgularına göre varikosel 3 gruba ayrılmaktadır.

Grade 1: Küçük, sadece valsalva manevrasıyla palpe edilebilen

Grade 2: Orta, gözle görülemeyen, palpe edilebilen

Grade 3: Büyük, dışarıdan gözle görülebilen

Varikoselin rutin değerlendirilmesinde skrotal ultrasonografi endike değildir. Ancak fizik muayenenin yeterli sonuç vermediği durumlarda, tanıyı doğrulamak için skrotal ultrasonografi kullanılabilir. Fiziksel muayene ile karşılaştırıldığında sktoral renkli doppler ultrasonografi, %93 sensitivite ve %85 spesifiteye sahiptir. Skrotal ultrasonografi, nüks varikoselden şüphelenilen hastalarda yararlıdır. Ayrıca, özellikle progresif testiküler atrofi şüphesi varsa, testis boyutunu değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Bu nedenle ultrasonografi varikosel tanısında rutin olarak kullanılmasa da bazı olgularda fizik muayene bulgularını destekleyebilir ve tedaviyi sürdüren klinisyenin kararına göre kullanılmalıdır.

Retrograd spermatik venografi, genellikle varikosellerin saptanması için en sensitif test olarak kabul edilir. Ancak oldukça invazivdir ve sadece terapötik oklüzyonda uygulanır.

Palpabl varikosel, kadın partnerin fertilite açısından normal veya düzeltilebilir patolojiye sahip olması, anormal semen analizi, infertilite gibi koşulların bir arada olduğu durumlarda tedavi uygulanmalıdır. Semen analizi olağan ve subklinik varikoseli mevcut olan kişilerde tedavi endikasyonu bulunmamaktadır. Semen analizi olağan palpabl varikoseli olan kişilerde her 1-2 yılda bir semen analizi ile takip önerilmektedir. Adolesan erkeklerde palpabl varikosel olması durumunda objektif olarak testiküler atrofinin gösterildiği kişilere varikoselektomi önerilmektedir.

Varikoselektomi yöntemi olarak sıklıkla inguinal ve subinguinal yöntem tercih edilmektedir. İnguinal varikoselektomi yönteminde eksternal oblik kas aponevrozunun insizyonu ile, subinguinal varikoselektomi yönteminde ise fasya insizyonu gerekmeden eksternal inguinal ring seviyesinden spermatik kord bulunması sonucu dilate venlerin tespiti ve ligasyonu yapılır. Mikroskop eşliğinde yapılması yüksek başarı ve düşük komplikasyon oranı nedeniyle tercih edilmelidir. Retroperitoneal, skrotal ve laparoskopik yöntem alternatif olarak kullanılabilir.

Yapılan birçok non-randomize retrospektif çalışmada varikoselektomi sonrasında semen analizinde ve fertilite oranında artış izlenmiştir.

HİDROSEL

Hidrosel, tunika vajinalisin parietal ve visseral yaprakları arasında anormal seröz sıvı toplanmasıdır. Normalde tunika vaginalisin her iki yaprağı arasında 1-2 ml sıvı bulunur. Bu sıvı, visseral yapraktan salgılanıp, parietal yapraktaki lenfatikler aracılığıyla tekrardan absorbe edilir. Bu sekresyon ve reabsorbsiyon arasındaki dengenin bozulması sonucu hidrosel oluşur. Hidrosel sıvısı herhangi bir komplikasyon gelişmediği sürece berrak, açık sarı renklidir ve su, fibrinojen, inorganik tuzlar, albümin, kolesterol kristalleri bileşenlerinden oluşur.

Doğumda, term erkek bebeklerin yaklaşık %80-90'ı patent prosesus vajinalise (PPV) sahiptir. Bu rakam, iki yaşında yaklaşık %25-40'a kadar istikrarlı bir şekilde azalır. PPV erişkin yaşamın ilerleyen zamanlarına kadar %20'lik bir oranla açık kalma eğilimi gösterir. Fakat bunların sadece %6'sı yenidoğan döneminden sonra klinik olarak belirginleşir.

Hidroselin etiyolojisindeki en önemli etken, lenfatik drenajın bozulmasından kaynaklanan durumlardır.

Sınıflandırma

Hidrosel temel olarak primer ve sekonder hidrosel olarak ikiye ayrılır.

Primer Hidrosel: PPV, termde veya doğumdan sonraki 1-2 yıl içinde oblitere olarak karın ve skrotum arasındaki bağlantıyı ortadan kaldırır. PPV'nin obliterasyonunda yaşanan problemler doğrultusunda skrotal veya spermatik kord hidroseli oluşur.

Sekonder Hidrosel: Bu genellikle enfeksiyon (filaryazis, piyosel, sifiliz), yaralanma (travma, herni sonrası hidrosel) veya malignite gibi altta yatan bir durumun sonucu olarak ortaya çıkar.

Hidrosel konjenital veya edinilmiş olabilir.

Konjenital hidrosel

PPV'nin zamanından önce, geç veya inkomplet kapanması sonucu oluşur. Tunika vajinalis lenfatikleri yavaş gelişir ve bu gelişme doğumdan sonra da devam eder. Eğer PPV normal süreden önce kapanırsa; lenfatikler tam olarak gelişmediğinden hidrosel meydana gelir. Fakat bunların çoğu aylar içinde kendiliğinden rezorbe olur.

Non-kommünikan hidrosel

PPV oblitere olur fakat peritoneal sıvı skrotumda kalır ve hidrosel meydana gelir. Lenfatiklerdeki gelişmeye bağlı olarak genellikle 1 yıl içerisinde kendiliğinden rezorbe olur.

Hidroselin anatomik tipleri:

Processus vaginalis'in obliterasyon yerine bağlı olarak, temelde beş tip primer hidrosel vardır.

1. **Testiküler Hidrosel:** PPV sadece testislerin çevresinde açık kalır ve sıvı biriktikçe testisler palpe edilemez hale gelir.
2. **İnfantil Hidrosel:** Bu durumda PPV internal inguinal ring seviyesinde oblitere olur. Ancak distal kısmı açık kalır ve sıvı birikmesine izin verir.
3. **Kord Kisti:** PPV'nin hem proksimal hem de distal kısımları oblitere olurken, merkezi kısım açık kalır ve içinde sıvı birikir.
4. **Funiküler Hidrosel:** PPV testis üzerinde kapalı ancak internal inguinal ring seviyesinde açık kalır
5. **Kommünikan hidrosel:** PPV tam olarak oblitere olmamıştır. Tunika vajinalis ve periton boşluğu arasında sıvı geçişi vardır.

Klinik Değerlendirme

Hidroseli mevcut olan hastalar bir ya da her iki hemiskrotumun şişmesi ile kliniğe başvururlar. Genellikle şişlik asemptomatiktir. Hastalar belirsiz bir ağırlık hissi olduğunu belirtirler. Akut bir enfeksiyonun bulunmadığı olgularda şişlik ağrısız, kistik skrotal bir oluşum şeklindedir; fakat enfeksiyon varlığında skrotumda kızarıklık, ödem ve gerginlik mevcuttur dolayısıyla palpasyon ağrılıdır. Hidroselin teşhisi palpasyonla mümkündür. Muayeneyi gerçekleştiren hekim, edinilmiş ve komünikan hidrosel arasında ayrım yapabilmek için hastayı yatar ve dik pozisyonda muayene etmelidir. Komünikan tip hidrosel hasta supin pozisyonda olduğunda; skrotumdan periton boşluğuna sıvının geri akışı gerçekleşir, dolayısıyla şişlik azalacak veya kaybolacaktır. Hidrosel hem testis hem de epididimi çevreleyerek her iki yapıyı da elle nonpalpabl hale getirir. Spermatik kordun palpasyonu sırasında kordun yakınında şişlik hissedilebilir. Bu şişlik spermatik kordun etrafında bulunan hidrosel (infantil, kordon kisti, funiküler hidrosel gibi), indirekt herni veya her ikisi de olabilir. Dolayısıyla ayırt edilmesi önemlidir. Öksürük ile artan şişlik indirekt herniyi düşündürmeli ve yardımcı

görüntüleme tetkikleriyle değerlendirilmelidir. Hidrosel teşhisi için kullanılan diğer bir fizik muayene yöntemi ise transillüminasyondur. Transillüminasyon sırasında skrotumdan ışık geçerse kitlenin kistik olduğu, ışık engellenirse kitlenin solid olduğu düşünülür. Tunika vajinalisin kalınlaşması ışığın geçirgenliğini etkileyeceği için, transillüminasyon yoluyla hidroselin doğru olarak tanımlanmısını engeller. Işığın skrotumdan geçmesini engelleyen diğer transillüminasyon engelleri: hidrosel taşları, testis kalsifikasyonları, indirekt herni, testis tümörüdür. Hidrosel teşhisinde şüphe edilen sekonder bir durum varlığında laboratuvar ve görüntüleme çalışmaları (çoğunlukla USG olmak üzere komplike durumlarda; ADBG, BT, MRI) yapmak önemlidir.

Tedavi

Hidrosel genellikle asemptomatiktir ve tedavi gerektirmez fakat semptomatik ve komplike hale geldiğinde tedavi endikasyonu vardır. Kommünikan hidroselde spontan iyileşme nedeniyle 12-24 aya kadar cerrahi tedavi endike değildir. Bebek geliştikçe PPV'nin oblitere olması halinde testisteki hidrosel non kommünikan özellik kazanır. Non-kommünikan hidrosel genelde lenfatiklerdeki gelişmeye bağlı olarak ilk 12 ay içinde kendiliğinden reabsorbe olur. Eşlik eden inguinal herni veya testiküler patoloji bulunmadığı takdirde bu hasta grubu 1 yıl süreyle takip edilir ve bu süre sonunda spontane iyileşme göstermeyen hidrosel, cerrahi olarak tedavi edilir.

Pediatrik yaş grubunda cerrahi tedavi: inguinal insizyon ile internal inguinal ring seviyesinde PPV ligasyonu yapılır. Sekonder non-kommünikan hidroselde ise, erişkindekine benzer (Lord, Jaboulay teknikleri) bir cerrahi yaklaşım uygulanır.

Erişkin yaş grubunda cerrahi tedavi: skrotal insizyon ile tunika vaginalis açılıp hidrosel sıvısı boşaltılır sonrasında farklı cerrahi yaklaşımlarla onarım sağlanır.

Hidroselektomi için iki yaygın cerrahi yaklaşım mevcuttur:

1. **Plikasyon:** Bu teknik ince duvarlı hidroseller için uygundur. Minimal diseksiyon olduğu için hematosel veya enfeksiyon riski önemli ölçüde azalır. Lord plikasyonu, kesenin fibröz doku oluşturması için bir dizi çoklu, kesintili kromik katgüt sütür uygulanarak tunikanın bir fırfır halinde demetlenmesini içerir.
2. **Eksizyon ve Eversiyon:** Bu teknik, büyük kalın duvarlı hidroseller ve şiloseller için uygundur. Tunika vajinalisin subtotal eksizyonunu ve testislerin arkasındaki kesenin dışa açılmasını ve ardından testislerin skrotumun fasyal katmanları arasında yeni oluşturulan bir cebe yerleştirilmesini içerir (Jaboulay prosedürü). Epididim, testis damarları veya duktus deferens'e zarar vermemeye özellikle dikkat edilir.

Ameliyatı tolere edemeyen hastalarda hidrosel tedavisi için aspirasyon denenebilir. Ancak, hidrosel sıvısı neredeyse her zaman bir hafta kadar içinde yeniden birikir. Ayrıca aspirasyon sonrası hematosel ve enfeksiyon riski yüksektir. Aspirasyonu takiben sklerozan (tetrasiklin veya doksisiklin)

madde enjeksiyonunun etkili ancak ağrılı olduğu kanıtlanmıştır.

Pediatrik yaş gruplarında hidroselin aspirasyonu ve sklerozan tedavi kontrendikedir.

Prognoz

Konjenital hidroseller yaşamın ilk yılının sonunda kendiliğinden düzelme eğilimindedir. Kalıcı iseler, cerrahi olarak yüksek bir başarı oranı ve uzun vadeli prognoz ile düzeltilebilirler. Deneyimli ellerde hidrosel onarımı testis hasarı veya tekrarlama riski çok düşüktür.

HEMATOSEL

Hematosel, tunica vajinalisin parietal ve visseral yaprakları arasında konjesyon olmasıdır. Etiyolojik olarak hematosel idiyopatik ve sekonder olarak sınıflandırılabilir. İdiyopatik veya spontan hematosellerde genellikle ağrı görülmez ve yavaş ilerler. Yaşlı hastalarda daha sık görülür. Sekonder hematoseller ise genellikle travma ve skrotal bölgeye cerrahi müdahale (varikoselektomi, hidroselektomi, orşiektomi vs) sonrası görülse de testiküler neoplazmlarda da rastlanabilir. Travmaya bağlı küçük çaplı hematosellerde konservatif tedavi ile spontan rezorbsiyon görülebilir. Fakat uzun süreli hematosellerde tunika vajinaliste kolestrol granülomu oluşumu ile birlikte fibröz kalınlaşma hem klinik hem de sonografik olarak testis neoplazmlarını taklit edebilir ve cerrahi müdahale olmadan teşhis edilmesi zordur. Sonografik incelemede ekojenite olmayan hidroselin aksine, hematosel artmış ekojeniteye sahiptir ve sıklıkla septasyon bulgusuna rastlanır. Sonografik tanı, belirsiz olduğunda daha yüksek duyarlılığa sahip olan MRI görüntülemesinden yararlanılabilir.

SPERMATOSEL

Spermatosel; ekstratestiküler, benign kistik bir yapıdır. Spermatoselin etiyolojisi tam olarak bilinmese de rete testisten kaput epididimise çıkan efferent kanalın obstruksiyonu ve dilatasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Spermatoseller genellikle tek taraflı ve 1 cm'den küçüktürler, yıllarca hiçbir belirti göstermeden kalabilirler. Ancak zamanla büyüyerek ele gelen bir kitle olarak hissedilebilirler.

Hastalar kliniğe genellikle ağrısız, ele gelen bir kitle şikayetiyle başvururlar. Spermatosel tanısı öykü ve fizik muayeneyle kolayca koyulabilir. Fizik muayenede kaput epididim üzerinde fikse olmayan ve pozitif transillüminasyon gösteren yumuşak kistik bir kitle olarak ele gelir. Fizik muayeneye ek olarak ultrasonografide iyi sınırlı, hipoekoik, düzgün kontürlü, posterior akustik gölgelenme veren kistik bir kitle olarak görünür. Kist sıvısı beyaz renkli olup mikroskobik incelemede ölü spermlere rastlanır. Kesin tanı amaçlı bir diğer yöntem kist sıvısını aspire etmek olsa da enfeksiyon riskinden dolayı önerilmemektedir.

Çoğu asemptomatik spermatosel için konservatif tedavi endikedir. Ancak spermatosel büyük boyutlara ulaştığında kese efferent kanallara bası yapmaya başlar. Hasta ağrı ve rahatsızlık hisseder. Çok nadir de olsa bu bası epididim obstrüksiyona yol açarak infertiliteye neden olabilir. Bu gibi durumlarda spermatoselin kaynaklandığı

epididimal kanala kadar diseke edilip ardından kanal ligasyonu yapılması ve kistin çıkarılmasını içeren cerrahi tedavi endikedir.

PYOSEL

Pyosel, testis çevresindeki visseral ve parietal tunika vajinalis arasındaki boşlukta pürülan sıvı birikimidir, enfekte hidrosel olarak da tanımlanır. Tipik olarak ateş, skrotum veya inguinal kanalda hassasiyet, eritem ve bazen skrotal renk değişikliği ile kendini gösterir. Fizik muayenede ipsilateral testis palpe edilemeyebilir. Spermatik kord kalınlaşması ve patent prosessus vajinalis ile uyumlu diğer bulgular mevcut olabilir. Pyoseldeki USG bulgusunda skrotal tabakaların kalınlaştığı gözlemlenebilir.

Pyosel vakalarının çoğu idiyopatiktir. Pyoselde tanımlanan ana patojenler Escherichia coli ve Staphylococcus spp.'dir. Klebsiella pneumoniae ve diğer koliformlar, β-hemolitik streptokoklar, Salmonella spp, Bacteroides fragilis ve Proteus mirabilis de diğer etiyolojik ajanlar olarak bildirilmiştir.

Piyosel tedavisinde konservatif antibiyoterapi endikedir. Ancak pyosel tedavi edilmezse pürülan sıvının etrafında sınırları belirgin bir hiperemik duvar ile karakterize skrotal apse şeklinde organize olabilir. Vakaların çoğu cerrahi drenaj ile tedavi edilir ancak bazı vakaların şiddetli progresyon göstermesi sebebiyle orşiektomiye ihtiyaç duyulabilir.

KAYNAKÇA

1. Lee, J. I., & Jung, H. G. (2013). Perineal accessory scrotum with a lipomatous hamartoma in an adult male. *Journal of the Korean Surgical Society*, *85*(6), 305-308.
2. Mikuz, G. (2019). Ectopias of the kidney, urinary tract organs, and male genitalia. *Der Pathologe*, *40*(1), 1-8.
3. Rebik, K., Wagner, J. M., & Middleton, W. (2019). Scrotal Ultrasound. *Radiologic Clinics of North America*, *57*(3), 635-648.
4. Swartz, J. M., Ciarlo, R., Denhoff, E., Abrha, A., Diamond, D. A., Hirschhorn, J. N., & Chan, Y. M. (2017). Variation in the clinical and genetic evaluation of undervirilized boys with bifid scrotum and hypospadias. *Journal of pediatric urology*, *13*(3), 293-e1.
5. Sharp, V. J., Kieran, K., & Arlen, A. M. (2013). Testicular torsion: diagnosis, evaluation, and management. *American family physician*, *88*(12), 835-840.
6. Williamson, R. C. N. (1976). Torsion of the testis and allied conditions. *Journal of British Surgery*, *63*(6), 465-476.
7. Bolln, C., Driver, C. P., & Youngson, G. G. (2006). Operative management of testicular torsion: current practice within the UK and Ireland. *Journal of pediatric urology*, *2*(3), 190-193.
8. Baker, L. A., Sigman, D., Mathews, R. I., Benson, J., & Docimo, S. G. (2000). An analysis of clinical outcomes using color Doppler testicular ultrasound for testicular torsion. *Pediatrics*, *105*(3), 604-607.
9. Bentley, D. F., Ricchiuti, D. J., Nasrallah, P. F., & McMAHON, D. R. (2004). Spermatic cord torsion with preserved testis perfusion: initial anatomical observations. *The Journal of urology*, *172*(6 Part 1), 2373-2376.
10. Gatti, J. M., & Murphy, J. P. (2007, February). Current management of the acute scrotum. In *Seminars in pediatric surgery* (Vol. 16, No. 1, pp. 58-63). WB Saunders.
11. Tiemstra, J. D., & Kapoor, S. (2008). Evaluation of scrotal masses. *American family physician*, *78*(10), 1165-1170.
12. Tracy, C. R., Steers, W. D., & Costabile, R. (2008). Diagnosis and management of epididymitis. *Urologic Clinics of North America*, *35*(1), 101-108.
13. Kadish, H. A., & Bolte, R. G. (1998). A retrospective review of pediatric patients with epididymitis, testicular torsion, and torsion of testicular appendages. *Pediatrics*, *102*(1), 73-76.
14. Redshaw, J. D., Tran, T. L., Wallis, M. C., & deVries, C. R. (2014). Epididymitis: a 21-year retrospective review of presentations to an outpatient urology clinic. *The Journal of urology*, *192*(4), 1203-1207.
15. Kuzaka, B., Wróblewska, M. M., Borkowski, T., Kawecki, D., Kuzaka, P., Młynarczyk, G., & Radziszewski, P. (2018). Fournier's gangrene: clinical presentation of 13 cases. *Medical science monitor:*

international medical journal of experimental and clinical research, *24*, 548.
16. Singh, A., Ahmed, K., Aydin, A., Khan, M. S., & Dasgupta, P. (2016). Fournier's gangrene. A clinical review. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, *88*(3), 157-164.
17. Chernyadyev, S. A., Ufimtseva, M. A., Vishnevskaya, I. F., Bochkarev, Y. M., Ushakov, A. A., Beresneva, T. A., ... & Khodakov, V. V. (2018). Fournier's gangrene: literature review and clinical cases. *Urologia internationalis*, *101*, 91-97.
18. Ferretti, M., Saji, A. A., & Phillips, J. (2017). Fournier's gangrene: A review and outcome comparison from 2009 to 2016. *Advances in wound care*, *6*(9), 289-295.
19. Lipshultz, L. I., & Corriere Jr, J. N. (1977). Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. *The Journal of urology*, *117*(2), 175-176.
20. Masson, P., & Brannigan, R. E. (2014). The varicocele. *Urologic Clinics*, *41*(1), 129-144.
21. Kim, H. J., Seo, J. T., Kim, K. J., Ahn, H., Jeong, J. Y., Kim, J. H., ... & Jung, J. H. (2016). Clinical significance of subclinical varicocelectomy in male infertility: Systematic review and meta-analysis. *Andrologia*, *48*(6), 654-661.
22. Chiou, R. K., Anderson, J. C., Wobig, R. K., Rosinsky, D. E., Matamoros Jr, A., Chen, W. S., & Taylor, R. J. (1997). Color Doppler ultrasound criteria to diagnose varicoceles: correlation of a new scoring system with physical examination. *Urology*, *50*(6), 953-956.
23. Dagur, G., Gandhi, J., Suh, Y., Weissbart, S., Sheynkin, Y. R., Smith, N. L., ... & Khan, S. A. (2016). Classifying hydroceles of the pelvis and groin: an overview of etiology, secondary complications, evaluation, and management. *Current urology*, *10*(1), 1-14.
24. Cimador, M., Castagnetti, M., & De Grazia, E. (2010). Management of hydrocele in adolescent patients. *Nature Reviews Urology*, *7*(7), 379.
25. Lundström, K. J., Söderström, L., Jernow, H., Stattin, P., & Nordin, P. (2019). Epidemiology of hydrocele and spermatocele; incidence, treatment and complications. *Scandinavian journal of urology*, *53*(2-3), 134-138
26. Huzaifa, M., & Moreno, M. A. (2020). Hydrocele. *StatPearls [Internet]*.
27. Babakri, M. M. (2017). Chronic scrotal hematocele: a rare entity and diagnostic dilemma. *Urol Nephrol Open Access J*, *4*(5), 00142.
28. Klimis, T., Alexandris, I., Kyriakidis, A., Athanassiou, K., Pyrgioti, M., & Kyriazis, G. (2013). A case of chronic huge scrotal hematocele. *Internet J Surg*, *30*(4).
29. Rubenstein, R. A., Dogra, V. S., Seftel, A. D., & Resnick, M. I. (2004). Benign intrascrotal lesions. *The Journal of urology*, *171*(5), 1765-1772.
30. Walsh, T. J., Seeger, K. T., & Turek, P. J. (2007). Spermatoceles in adults: when does size matter?. *Archives of andrology*, *53*(6), 345-348.
31. Lozej, T., Paro-Panjan, D., Thaler, M., Kordič, R., Lah, L., & Fister, P. (2019). Scrotal Pyocele in a Neonate: Review of the Literature and the Lessons Learned. *Central European Journal of Paediatrics*, *15*(2), 135-139.
32. Kraft, K. H., Lambert, S. M., Snyder III, H. M., & Canning, D. A. (2012). Pyocele of the scrotum in the pediatric patient. *Journal of pediatric urology*, *8*(5), 504-508.

Yaşlanan Erkek

Ş. Oğuz DEMİRDÖĞEN, İsa ÖZBEY

29 Bölüm

1. GİRİŞ VE TANIM

Dünyada yaşlı nüfusun önümüzdeki yıllarda önemli oranda artacağı tahmin edilmektedir. 65 yaş üzeri Amerikan nüfusunun 2020 yılında yaklaşık olarak 55 milyona (toplam nüfusun % 16.3'ü) ve 2050 yılında ise yaklaşık 87 milyona (toplam nüfusun % 20.7'si) ulaşması beklenmektedir. Dünyada yaşlı nüfusun artması; serebrovasküler olaylar, iskemik kalp hastalıkları, kanserler ve hipogonadal bozukluklar gibi yaşa bağlı problemlerin artmasına sebep olacaktır. Yaşlanma ile birlikte meydana gelecek hormonal değişikliklerin, önemli sağlık problemlerine eşlik edeceği düşünülmektedir.

Yaşlanan erkekte ortaya çıkan androjen eksikliği, kişilerin yaşam kalitesini bozan ve birçok sistemi etkileyebilen bir durumdur. Yaşlanan erkekte androjen eksikliğiyle beraber; cinsel istekte azalma, libido kaybı, entellektüel becerilerde azalma, halsizlik, uykusuzluk, osteoporoz, kas ve kemik kitlesinde azalma gibi semptom ve bulgular sık görülür. Bu semptom ve bulgular nonspesifik olmakla beraber yaşlanan erkekte ortaya çıkması halinde hasta, androjen eksikliği açısından değerlendirilmelidir.

Bu bölümde, yaşlanan erkekte hipogonadizmin etiyolojisi, epidemiyolojisi, kliniği ve tedavisi güncel literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir.

2. EPİDEMİYOLOJİ

Hipogonadizm, erkeklerde testosteron yetersizliğine bağlı gelişen semptom ve belirtiler ile birlikte serum testosteron konsantrasyonunun azalması ile tanımlanan bir klinik sendromdur. Toplumdaki yaşlı birey popülasyonun artmasıyla hipogonadizm daha sık görülmeye başlanmıştır. Baltimor Longitudinal Yaşlanma Çalışması'nda (BLSA: The Baltimore Longitudinal Study of Aging) serum total testosteron eşik değerini 325 ng/dL olarak belirlenmiş ve elli, altmışlı, yetmişli ve seksenli yaşlardaki erkeklerde sırasıyla; % 12, % 20, % 30 ve %50 oranlarında hipogonadizm saptandığı bildirilmiştir. Kronik hastalıklar, obezite ve kullanılan ilaçlar serum testosteron düzeyinde azalmayı tetikleyebilir. Bununla

beraber yaşlanmanın obezite, diabetes mellitus ve hipertroidizm gibi kronik medikal durumlardan bağımsız olarak tek başına hipogonadizm için birer risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

3.YAŞLANMAYLA BİRLİKTE TESTİSTE MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER

3.1. Endokrin Testis

Epidemiyolojik ve gözlemsel çalışmalarda, yaşlanan erkeklerde kademeli olarak serum testosteron düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Yaşlanan erkeklerde testosteron düzeylerinin azalması; andropoz, erkek klimakterik, erkek menopozu, geç başlayan hipogonadizm (LOH: Late onset hypogonadism) ve yaşlanan erkekte parsiyel androjen yetmezliği (PADAM: partial androgen deficiency in the aging male) veya kısaca "hipogonadizm" olarak tanımlanmaktadır. Altta yatan mekanizmaların anlaşılabilmesi için Leydig hücreleri üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Leydig hücreleri, erişkin erkeklerdeki testosteronun % 95'ini sentezlemektedir. Yapılan çalışmalar, yaşın artması ile birlikte total Leydig hücre sayısında önemli derecede azalma olduğunu göstermektedir. 20 yaşlarındaki bir erkekte her iki testiste toplam 700 milyon Leydig hücresi bulunduğu ve yaşamın her dekatında yaklaşık olarak 80 milyon hücre kaybı olduğu tahmin edilmektedir. Yaşlanan erkekte testosteron düzeylerinde azalma primer olarak toplam Leydig hücre kitlesinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Testosteron düzeylerinde azalmanın bir nedeni de Leydig hücrelerinin luteinleştirici hormona (LH) olan duyarlılığının azalması olarak gösterilmektedir. Bu nedenle, yaşla birlikte testosteronun azalmasının, testiküler-hipotalamik-hipofizer aks düzeylerindeki mekanizmaların her ikisinden de kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca toplum bazlı bazı çalışmalar, yaşlanma ve birkaç medikal komorbitenin, seks hormon bağlı globülin (SHBG) artışı ile birlikte olduğunu göstermiştir. SHBG'deki bu artış, testosteronun bağlanarak inaktif hale geçmesine ve biyo-yararlanılabilir androjen düzeylerinin azalmasına yol açmaktadır.

3.2. Egzokrin Testis

Yaşa bağlı olarak Sertoli hücreleri azalmaktadır. Yapılan çalışmalarda, yaşlı erkek testislerinde 300 milyona karşılık genç erişkinlerde 500 milyon Sertoli hücresi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca eş zamanlı olarak testiküler kitle ve round spermatid sayısında da azalma olduğu gözlemlenmiştir.

4. SPERMATOGENEZ VE FERTİLİTE

Yaşlanmayla birlikte seminifer tübül sayısı ve uzunluğundaki azalmaya bağlı olarak total testis volümü azalmaktadır. Yaşa bağlı sperm üretimi azalmaktadır. Yaşa bağlı olarak yaşlı testislerde sperm üretiminin azalmasının hücresel dejenerasyondan ziyade, primer spermatosit sayısının veya spermatogonial proliferasyonun azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla koordineli olarak, yaşlanma ile birlikte follikül stimüle edici hormon (FSH) düzeylerinde önemli derecede artış olmakta ve yaşlılarda ortalama FSH düzeyi gençlerdekinin 3 katı seviyelerine ulaşmaktadır.

Üçüncü dekattan sonra yılda yaklaşık olarak sperm motilitesinde %0.7'lik bir azalma olmaktadır. Birçok çalışma sperm motilitesinin yaşlılarda gençlerdekinden daha düşük olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte testis biyolojisinde ölçülen değişiklikler ile semen kalitesinde bir azalma beklenirken, bu değişiklikler klinik olarak açık bir şekilde gösterilememiştir.

Erkek partner yaşının fertilite üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Bu konuda yapılmış olan çalışmaların en önemli sınırlılıkları yaşlı erkeklerde kadın partnerin yaşının ileri olması ve cinsel ilişki sıklığının yaşla azalması olarak öne çıkmaktadır. Bu sınırlamalara rağmen, birkaç çalışmada kadın partner yaşı benzer olan 35 yaşından büyük erkeklerde gebeliğe ulaşma zamanının, 30 yaşından genç olan erkeklerden daha uzun olduğu gösterilmiştir. İleri paternal yaşın, doğacak bebeklerde gelişimsel ve kromozomal anormallikler için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca sperm DNA fragmantasyonu, tek gen mutasyonları ve sperm kromozomal anormallikleri yaşlanma ile birlikte artmaktadır. Bunlara ilave olarak; düşük, bebek ölümü ve konjenital anomali riskinin yine paternal yaş ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu değişikliklerin mekanizması henüz tam olarak açıklanamamış olsa da çalışmalar yaşlı erkeklerin semenlerinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) arttığını ve genetik anomali riskinin yüksek olduğunu göstermiştir.

5. TESTOSTERONUN FONKSİYONLARI

Testosteron birçok sistem ve organ üzerinde etkisi olan, eksikliğinde kişinin hayat kalitesini bozabilen ve önemli komorbiditelere sebep olabilen bir hormondur. Testosteronun insan vücudundaki fonksiyonları Tablo 1.'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Testosteronun Fonksiyonları

- Büyüme, gelişme, sekonder seks karakterlerinin devamı, sperm üretimi, ereksiyon
- Libido artışı, ruhsal durum, hafıza/bellek ve enerji
- Koroner vazodilatasyon
- Lineer büyüme, epifizlerin kapanması ve kemik-mineral dansitesinde artış
- Eritropoetin üretiminin uyarılması
- Vücut ve visseral yağ dokusunda azalma
- Serum proteinleri üretiminin uyarılması
- Pıhtılaşma faktörlerinin supresyonu (II, V, VII), düşük HDL kolesterol
- Kök hücre üretiminin stimülasyonu
- Kıllarda büyüme ve uzama
- Anabolik kas dokusunda artış

6. YAŞLANAN ERKEKTE ANDROJEN EKSİKLİĞİNİN TANISI

Yaşlanan erkekte androjen eksikliği tanısı; androjen eksikliği sonucu oluşan semptom ve bulgularla beraber, sabah saat 07:00-11:00 arası ve aç karnına alınan kandan bakılan en az iki kez ölçülen serum testosteron seviyesinin düşük olmasıyla konulur.

6.1. Semptomlar

Androjen eksikliği olan yaşlı erkeklerde en sık görülen semptomlar; cinsel aktivite ve istekte azalma, erektil disfonksiyon ve sıcak basmaları sayılabilir. Cinsel istek azalmasına çoğunlukla cinsel ilişki sıklığının azalması eşlik etmektedir. Bunların yanında gece ereksiyonlarının azalması, vücut kıllarının kaybı ve kas gücünün azalması

meydana gelebilir. Terleme, memelerde huzursuzluk, jinekomasti ve infertilite gibi belirtiler testosteron yetmezliğinin daha spesifik semptomlarıdır. Bu hastalarda daha az spesifik olmakla beraber kişilik değişiklikleri, öfke, bitkinlik, tükenmişlik hissi, depresyon, hafıza veya diğer bilişsel fonksiyonlarda azalma, çalışma performansında azalma ve uyku bozuklukları meydana gelebilir.

6.2. Bulgular

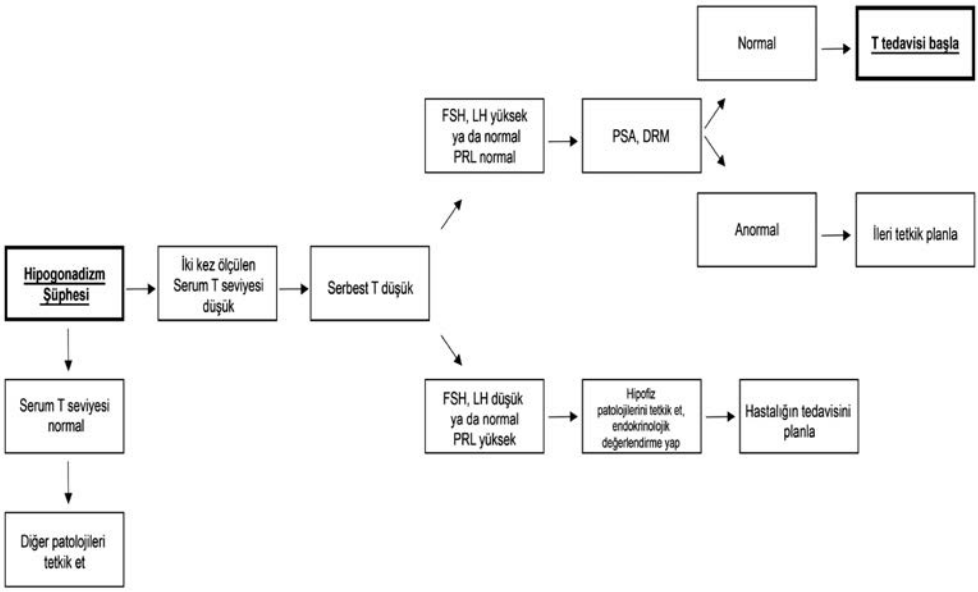
Androjen eksikliği olan yaşlı erkeklerin fizik muayenesinde jinekomasti, memelerde hassasiyet, kas gücünde ve kitlesinde azalma, visseral yağ kitlesinde artış saptanabilir. Ayrıca anemiyi düşündüren soluk görünüm, yüz ve göğüs kıllarında azalma, yüzde buruşukluk gibi cilt değişiklikleri saptanabilir. Anemi genellikle hafif-orta ve normokromik-normositik şekilde görülmektedir. Bu hastalarda düşük kemik-mineral dansitesi ile birlikte osteopeni veya osteoporoz meydana gelebilir. Genital muayenede testislerde volüm azlığı ve testis kıvamında yumuşama saptanabilir.

Hipogonadizm tanısı için, bu semptom ve bulguların hepsinin olması gerekli değildir. Bu semptom ve bulguların çoğu hipogonadizme spesifik değildir. Birçok erkekte, sahip olduğu komorbiditelerin ve yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak bu semptom ve bulgular gözlenebilir. Ayrıca testosteron yetmezliğine ait olduğu düşünülen semptom ve bulguların çoğu normal testosteron düzeyi olan erkeklerde de görülebilmektedir. Bu gözlemlere rağmen, bu semptom ve bulgularla birlikte tekrarlayan düşük testosteron düzeyleri saptanıyorsa altta yatan nedenin hipogonadizm olduğu düşünülebilir.

6.3. Laboratuar Testleri

Yaşlanan erkekte androjen yetmezliği tanısı için hangi laboratuvar testlerinin istenece-ğine dair tartışmalar olsa da sabah saat 7:00-11:00 arasında alınan açlık total serum testosteron ve SHBG başlangıç testleridir. Sağlıklı, obez olmayan genç bir kişide normal testosteron alt sınır değeri 264 ng/dL (9.2 nmol/L) olarak kabul edilmektedir. Total testosteron düzeyi sınırda (200-400 ng/dL) ise veya anormal SHBG değeri varsa serbest testosteron bakılmalıdır. Serum testosteron düzeyi 150 ng/dL (5.2 nmol/L)'nin altında ise prolaktinoma olasılığını değerlendirmek için serum prolaktin düzeyi bakılmalıdır. Total testosteron düzeyi 230-350 ng/dL (8-12 nmol/L) arasında bulunanlarda total testosteron tekrarı yapılmalı, LH ve FSH düzeyi bakılmalı, serbest testosteron düzeyi ölçülerek veya SHBG, serum albümin ve total testosteron düzeyi kullanılarak hesaplanmalıdır. Bu doğrulayıcı testler SHBG'ye bağlı olmayan tüm testosteron miktarını belirlemek için önemlidir. Ayrıca serum FSH ve LH seviyeleri, primer ve sekonder hipogonadizmin ayırt edilmesi amacıyla değerlendirilmelidir. Hastalık için tedavi başlanmadan önce prostat parmakla rektal muayene ve serum prostat spesifik antijen (PSA) ile değerlendirilmeli, gerekirse ileri tetkikler kullanılmalıdır.

Kırmızı kan hücresi kitlesinin hemoglobin veya hematokrit ölçümü ile değerlendirilmesi, hipogonadal anemiyi doğrulamak ve tedaviye başlamadan önce bazal değerleri bilmek açısından önemlidir. Yaşlanan er-



Şekil 1. Yaşlanan erkekte hipogonadizmin tanı algoritması. *T: Testosteron, PRL: Prolaktin, PSA: Prostat spesifik antijen, DRM: Dijital rektal muayene*

kekte hipogodizmin tanısı Şekil 1.'de özetlenmiştir.

6.4. Radyolojik Tetkikler

Hipogonadizm sıklıkla düşük kemik mineral yoğunluğu ve artmış kırık riski ile ilişkili olduğundan, başlangıçta kalça ve vertebra kemik dansitometrisi yapılmalıdır. Dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA), şu anda bu amaçla kullanılabilecek en doğru yöntemdir. Ayrıca non-invaziv ve hızlıdır. Test iki şekilde puanlanır:

- T skoru, normal kemik kütlesine sahip aynı cinsiyetten genç bir yetişkine kıyasla mevcut kemik miktarıdır. –1'in üzerinde bir puan normal kabul edilir. –1 ile –2,5 arasında bir puan kemik kaybının ilk aşaması olan osteopeni olarak sınıflandırılır. -2.5'in altında bir puan ise osteoporoz olarak tanımlanır ve kırık gelişme riskini öngörmek için kullanılabilir.
- Z skoru; benzer yaş, vücut yapısı ve cinsiyetteki diğer insanların kemik yoğunluğu ile karşılaştırılmasıdır. Seçilen tedaviden bağımsız olarak, yeterli kemik kütlesinin korunup korunmadığını belirlemek için kemik yoğunluğu değerlendirmeleri 1-2 yıl içinde tekrarlanmalıdır.

7. TEDAVİ

7.1. Hormon Replasman Tedavisinin Amacı ve Şekli

Hipogonadizm için testosteron replasman tedavisi (TRT)'nin amacı, testosteron sevi-

yelerini fizyolojik sınırlara getirmek, hipogonadizm bulgu ve semptomlarını iyileştirmektir. Hormon replasman tedavilerinin yan etki potansiyelini en aza indirerek, kişinin yaşam kalitesinin artırılması, ruhsal sağlığın ve cinsel sağlığın korunması, tedavinin en önemli hedefleridir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), FDA (Food and Drug Administration) onayı alan dört tip hormon replasman tedavisi mevcuttur. Bunlar; enjektabl form, transdermal bantlar, bukkal mukozal sistemler ve pelletlerdir. En sık tercih edilen formlar sırasıyla transdermal jeller, enjektabl pelletler ve transdermal bantlardır. Oral testosteron tedavisi, yüksek karaciğer toksisitesi nedeniyle FDA tarafından onaylanmamıştır. Testosteron tedavilerinin % 95'inden fazlası transdermal veya enjektabl yolla uygulanır. Hangi formun tercih edileceğine hastanın klinik özellikleri, komorbidite durumları, tedavinin uygulanma şekli ve tedavinin yan etki potansiyeli göz önünde bulundurularak karar verilmelidir. Olası yan etkileri gözlemlemek, yan etkilere karşı daha erken ve hızlı önlem alabilmek için başlangıçta kısa etkili formlar tercih edilebilir.

TRT ile hipogonadizm ilişkili semptomlarda belirgin iyileşme sağlanır. Ancak bu hastalarda tatmin edici sonuçlara ulaşmak için varsa eşlik eden komorbiditelerin tedavisi, obez hastalarda kilo verme ve yaşam tarzı modifikasyonları tedavinin bir parçası olarak benimsenmelidir.

Erektil disfonksiyonu olan hipogonadizmli hastalarda fosfodiesteraz-5 inhibitörlerine yeterli cevap alınamadığında tedaviye testosteron eklenmelidir.

7.2. Hormon Replasman Tedavisinde Kullanılan Testosteron Formları

7.2.1. Testosteron Enanthate ve Testosteron Spiyonat

Kısa etkili, intramuskuler olarak uygulanan testosteron formlarıdır. Etkileri yaklaşık 2-3 hafta sürer. Testosteron seviyelerinde supra-fizyolojik pikler ve düşük hormon seviyeleri gibi dalganmalara sebep olabilirler. Bu dalgalanmalar ruh halinde dalgalanmaların yanında ilacın etki ve yan etkisinde de dalgalanmalara sebep olabilirler.

7.2.2. Testosteron Undecanote

Testosteron undekanoatın kullanılan oral formu yanında uzun etkili (3 ay) intramuskuler formu da mevcuttur. Oral formun etkisi ve yan etkisi azdır. En güvenli oral form olarak kabul edilir.

7.2.3. Transdermal Bantlar

Skrotal ve skrotal olmayan bant formları mevcuttur. Yaklaşık 1 günlük normal testosteron seviyesi sağlarlar. Uygulanan cilt bölgesinde reaksiyona sebep olabilirler.

7.2.4. Transdermal Jel

Vücutta kılsız, temiz ve kuru bölgelere uygulanan jel formlarıdır. Yaklaşık 1 günlük normal testosteron seviyesi sağlarlar. Bazı formülasyonlarda kötü koku olabilir. Jel formları kullanan hastalar, temas yoluyla ilacın başka bir kişiye geçme ihtimaline karşı dikkatli olmalıdırlar.

7.2.5.Testosteron Pelletleri

Abdomene ya da üst kalçaya yaklaşık 2 mm'lik bir insizyonla yerleştirilen formlar-

dır. Uzun süreli (6 ay) ve düzenli testosteron seviyesi sağlarlar. Pelletler yerleştirildikleri yerden çıkabilirler. Uygulandıkları yerde enfeksiyona neden olabilirler.

7.3. TRT'nin Yan Etkileri

TRT başlanmadan önce tedavi planlamasında olası yan etkiler hesaba katılmalı ve tedavi boyunca replasman tedavisine bağlı gelişebilecek yan etkiler açısından hasta dikkatlice izlenmelidir.

TRT'nin yan etkileri aşağıda sıralanmıştır:

1. Testosteron undekanoat enjeksiyonu ile pulmoner yağ mikro-emboli bulguları ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden anafilaksi ortaya çıkabilir.
2. Özellikle enjektabl testosteron formlarının kullanılmasından sonra hastalarda polistemi görülebilir.
3. Ekzojen testosteron spermatogenetik arreste yol açar. Hastaların büyük çoğunluğunda tedavinin kesilmesiyle yaklaşık 18 ayda, genellikle geri dönüşümlü azospermi meydana gelmektedir. Ancak bazı hastalar azospermik kalabilir. Çocuk sahibi olmayı düşünen erkeklerde androjen eksikliğinin tedavisinde; klomifen sitrat, human koryonik gonadotropin (hCG) veya aromataz inhibitörleri gibi non-testosteron tedaviler iyi alternatifler olabilir.
4. Metil testosteron ve floksimesteronun oral kullanımında hepatotoksisite bildirilmiştir.
5. Testosteron tedavisi mevcut uyku apnesini kötüleştirebilir.
6. Androjen tedavisi ile sıvı retansiyonunun meydana gelmesi, yaşlanan erkeklerde hipertansiyona, periferik ödeme ve konjestif kalp yetmezliğine yol açabilir.
7. TRT alan hastalarda, testosteron metaboliti olan östrojenin artması nedeniyle jinekomasti veya meme hassasiyeti gözlenebilir. Bu yan etkilerin tedavisinde östrojen reseptör blokerleri kullanılabilir. Tedavi ile gerilemeyen jinekomasti durumunda cerrahi redüksiyon tercih edilebilir.
8. TRT alan hastalarda; akne, baş ağrısı, duygusal değişkenlik, uykusuzluk ve sıcak basması meydana gelebilir.
9. Transbukkal formülasyonlar; ağızda acı tat duygusuna, diş eti iltihabına, batma hissine, diş ağrısına neden olabilir.
10. TRT ile idrar akım hızında, alt üriner sistem semptomlarında veya işeme sonrası rezidü idrar miktarında değişiklik kaydedilmemiştir. Yine de androjen bağımlı bir süreç olan BPH'de işeme semptomlarını, rutin izlemin standart bir parçası olarak kabul etmek akıllıca olacaktır.
11. TRT'nin kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki uzun süreli etkileri henüz belirlenememiştir. Bu yüzden kardiyovasküler hastalığı olan kişiler, tedavi öncesi açıkça bilgilendirilmeli ve tedavi sürecinde yakın takip edilmelidir.

7.4. TRT'nin Kontraendikasyonları

Prostat kanseri, meme kanseri, melanom ve hastanın çocuk sahibi olmak istemesi, TRT

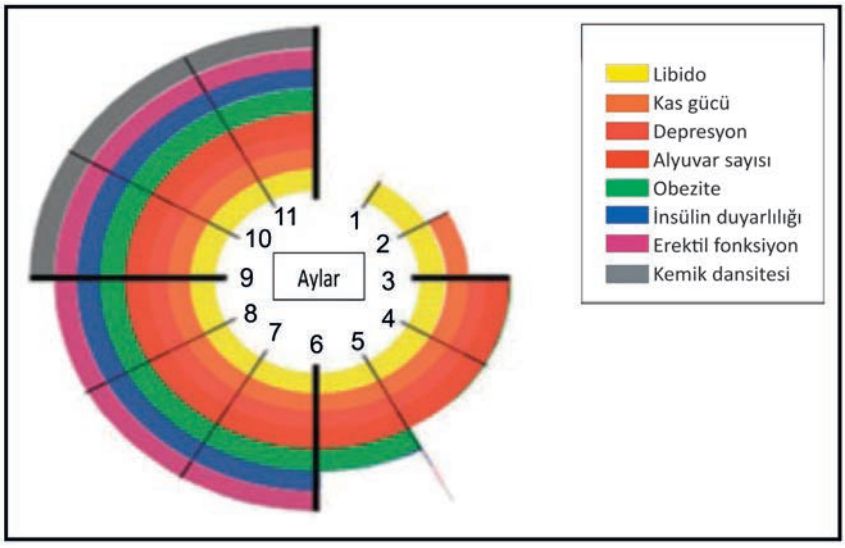
için kontrendike durumlardır. Bunun yanında BPH'ye bağlı belirgin mesane çıkım obstrüksiyonu, şiddetli uyku apnesi, polistemisi ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalar TRT öncesi dikkatlice değerlendirilmelidir.

7.5. TRT'nin İzlemi

Başlangıçta dijital rektal muayenenin, serum PSA'sının, işeme fonksiyonlarının ve uyku-apnesinin değerlendirilmesi zorunludur. Tedavi öncesi tüm hastalar prostat kanseri, meme kanseri ve melanom açısından değerlendirilmelidir. Tedavi öncesi hastaların hematolojik ve kardiyolojik değerlendirilmeleri dikkatlice yapılmalıdır.

Hastanın izlenmesi başlangıçta, tedaviye başladıktan 3-12 ay sonra ve daha sonra yılda bir kez yapılmalıdır. Tedaviye başlandıktan 3-6 ay sonra, hematokrit ile birlikte tedavinin etkinliği ve serum testosteron düzeyleri değerlendirilmelidir. Testosteron seviyeleri, özellikle i.m. uygulamadan sonra dalgalanabileceği için klinik göstergeler testosteron dozunu ayarlamada yardımcı olabilir. 40 yaşından büyük veya prostat kanser riski yüksek hastalarda tedaviye başladıktan 3-6-12 ay sonra serum PSA'sı ölçülmeli ve parmakla rektal muayene yapılmalıdır. Bu takiplerdeki öykü ve fizik muayenede; jinekomasti varlığı, üriner yan etkiler, uyku apnesindeki değişiklikler değerlendirilmelidir.

İlk yılda stabil kalan hastalar daha sonra yıllık olarak takip edilebilir. Yıllık değerlendirmeler; testosteron, karaciğer fonksiyon testleri, hemoglobin, lipit profili ve PSA ölçümlerini içermelidir. Tedaviye başlangıç endikasyonuna bağlı olarak kemik yoğunluğu incelemesi ve psikolojik değerlendirmeler takiplerde dikkate alınmalıdır. Testosteron tedavisi ile semptomlardaki düzelmenin zamanı şekil-2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. TRT ile Semptomlarda Düzelme Zamanı (25)

KAYNAKLAR

1. Cauley JA, Fluharty L, Ellenberg SS, et al. Recruitment and Screening for the Testosterone Trials. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2015;70(9):1105-1111.
2. Seftel AD. Male hypogonadism. Part I: Epidemiology of hypogonadism. Int J Impot Res. 2006;18(2):115-120
3. Smith JF, Schmidt B, Walsh TJ. The Aging Male. In: McAninch JW, Lue TF, eds. Smith and Tanagho's General Urology. 19th ed. McGraw Hill Medical Books; 2020:chap 45.
4. Basaria S. Male hypogonadism. Lancet. 2014;383(9924):1250-1263.
5. Herati AS, Zhelyazkova BH, Butler PR, Lamb DJ. Age-related alterations in the genetics and genomics of the male germ line. Fertil Steril. 2017;107(2):319-323.
6. Zirkin BR, Tenover JL. Aging and declining testosterone: past, present, and hopes for the future. J Androl. 2012;33(6):1111-1118.
7. Deutschbein T, Mann K, Petersenn S. Total Testosterone and Calculated Estimates for Free and Bioavailable Testosterone: Influence of Age and Body Mass Index and Establishment of Sex-Specific Reference Ranges. Horm Metab Res. 2015;47(11):846-854.
8. Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(8):2430-2439.
9. Johnson L, Zane RS, Petty CS, Neaves WB. Quantification of the human Sertoli cell population: its distribution, relation to germ cell numbers, and age-related decline. Biol Reprod. 1984;31(4):785-795.
10. McBride JA, Carson CC, Coward RM. Diagnosis and management of testosterone deficiency. Asian J Androl. 2015;17(2):177-186.
11. Dimai HP. Use of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) for diagnosis and fracture risk assessment; WHO-criteria, T- and Z-score, and reference databases. Bone. 2017;104:39-43.
12. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. J Urol. 2018;200(2):423-432.
13. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. N Engl J Med. 2016;374(7):611-624.
14. Nigro N, Christ-Crain M. Testosterone treatment in the aging male: myth or reality?. Swiss Med Wkly. 2012;142:w13539. Published 2012 Mar 19.
15. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR; Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(2):724-731.
16. Krakowsky Y, Conners W, Davidson E, Rawji A, Morgentaler A. Initial Clinical Experience With Testosterone Undecanoate Therapy (AVEED) in Men With Testosterone Deficiency in the United States. Urology. 2017;109:27-31.
17. Cheetham TC, An J, Jacobsen SJ, et al. Association of Testosterone Replacement With Cardiovascular Outcomes Among Men With Androgen Deficiency. JAMA Intern Med. 2017;177(4):491-499.
18. Whitsel EA, Boyko EJ, Matsumoto AM, Anawalt BD, Siscovick DS. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. Am J Med. 2001;111(4):261-269.
19. Dimitropoulos, K., Verze, P., Van den Broeck, T. et al. What are the benefits and harms of testosterone therapy for male sexual dysfunction?—a systematic review. Int J Impot Res 31, 380–391 (2019).
20. Jones SD Jr, Dukovac T, Sangkum P, Yafi FA, Hellstrom WJ. Erythrocytosis and Polycythemia Secondary to Testosterone Replacement Therapy in the Aging Male. Sex Med Rev. 2015;3(2):101-112.
21. Zitzmann M. Mechanisms of disease: pharmacogenetics of testosterone therapy in hypogonadal men. Nat Clin Pract Urol. 2007;4(3):161-166.
22. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. Endocr Rev. 2005;26(6):833-876.
23. European Association U. European Association of Urology Guidelines. 2020 Edition. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2020.
24. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. N Engl J Med. 2004;350(5):482-492.
25. Kalkanlı A, Kadıoğlu A.Hipogonadizm Tanı,Tedavi ve Takip Kılavuzu. Türk Üroloji Derneği

KISIM 4

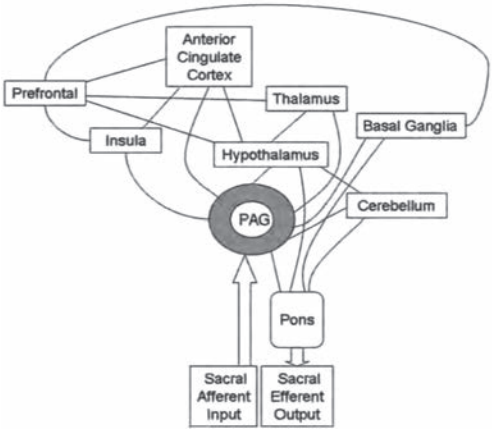
KADIN VE ERKEK İNKONTİNANSI

Üriner Kontinans Mekanizmaları

Abdulkadir ZENGİN, Murat DİNÇER

30 Bölüm

Üriner kontinans mekanizmaları, bütün olarak incelendiğinde birden fazla sistemin birlikte, sistematik ve fonksiyonel çalışmasını gerektirir. Bu bütünde herhangi bir aksama üriner inkontinans ile sonuçlanır. Üriner kontinans üzerine etki eden faktörler; santral ve periferik sinir sistemi, mesanenin yapısal ve dinamik özellikleri, üretra, mesane çıkımı, sfinkter, periüretral doku ve pelvik taban kaslarıdır. Kontinans sistemi basit olarak miksiyon nörofizyolojisi ve destek sistemler incelenerek ele alınabilir.

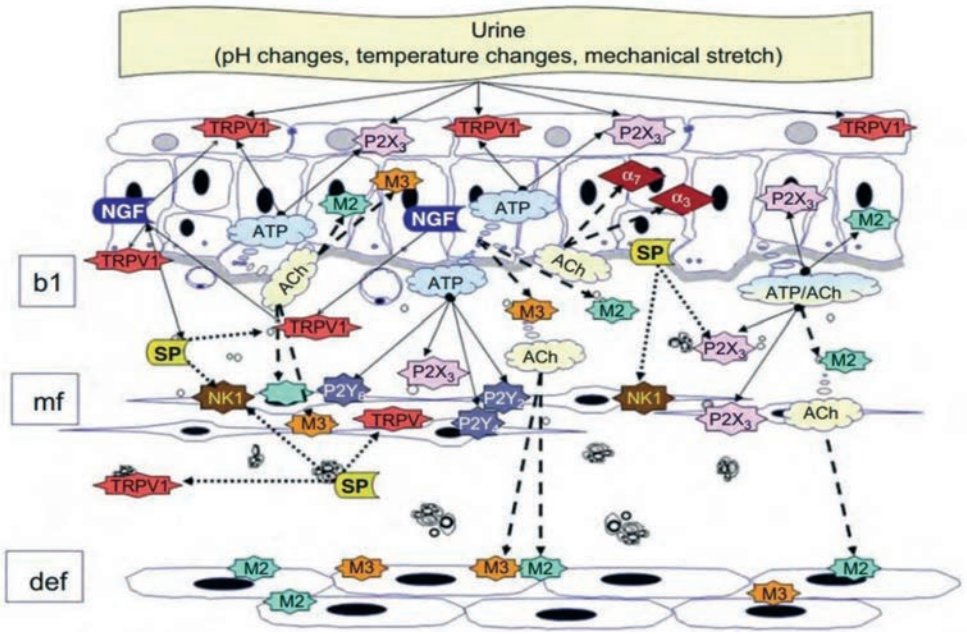


Şekil 1.

ALT ÜRİNER NÖROFİZYOLOJİ VE KONTİNANS

Santral sinir sistemi canlılarda bütün yönetimi sağlayan primer merkez olduğu gibi aynı görevi işeme fizyolojisinde de üstlenmektedir. Santral sinir sistemi ile periferalsistemler birbirini dengeleyen bir terazi gibi basitçe düşünülse de bu denge aslında birçok santral yapının katıldığı kompleks bir olaydır (**Şekil 1**).

Mesane içi boş, musküler bir organdır. İç yüzeyi üroepitel, dış yüzeyi ise serozaile kaplıdır. Seroza ile epitel arasında detrüsör kas bulunmaktadır. Detrüsör kas vücudumuzdaki diğer kasların aksine rastgele yönlerde dağılmış, düzenli grup oluşturmayan miyofibrillerden oluşmaktadır. Bu yapısı sayesinde mesane, idrarı düşük basınçlarda depolayabilmekte ve miksiyon fazında sürekli kontraksiyonla boşaltabilmektedir. Mesane, dolum ve boşaltım fazındaki bu sensitivitesini yapısındaki birçok reseptöre borçludur. Gün geçtikçe bu kompleks reseptörler ve et-



Şekil 2. Mesane reseptör yapıları.
bl = bazal lamina; mf = myofibroblast; det = detrusor kas

kileri daha detaylı incelenebilmekte ve anlaşılabilmektedir **(Şekil 2).**

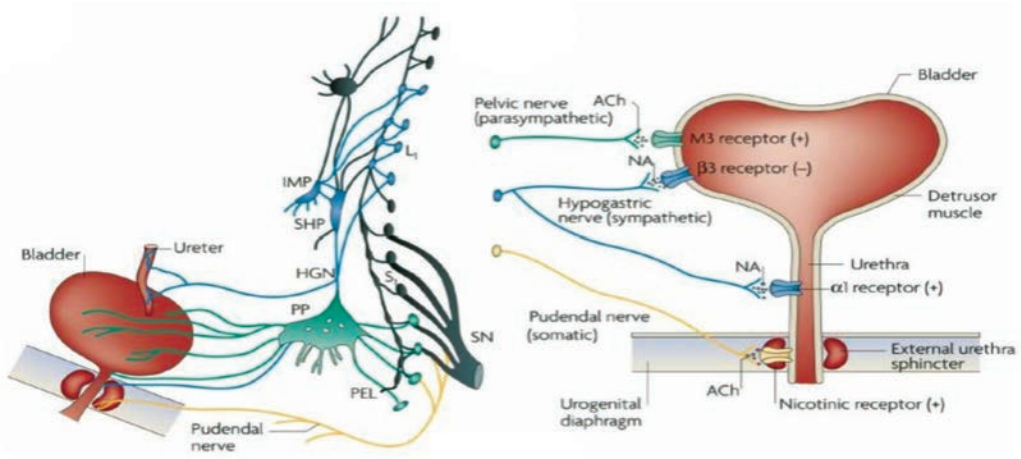
ALT ÜRİNER SİSTEM İNERVASYONU VE MİKSİYON

İdrar depolanması, mesanenin esneme yetisi kadar mesane çıkımının etkili kontrolüne de bağlıdır. Mesane çıkımının dolum sırasında kapalı, boşaltımda ise açık olması yani koordinasyon gerekmektedir. Mesane çıkımının kapalılığı çizgili kas ve nöradrenerjik düz kaslifleri ile sağlanmaktadır. İnternal sfinkter otonom, eksternal sfinkter ise somatik inervasyon içerir. Eksternal sfinkterde somatik inervasyon dışında otonom inervasyon da gözlenmiştir.

Bu karmaşık yapı detrüsör kontraksiyonu ile sfinkterin açılması arasındaki koordinasyonu sağlamaktadır. Ayrıca sfinkterleri destekleyen pelvik taban kasları çizgili kas lifleri ile inerveolur. Bu kasların kontrolü ise pudendal sinir ile istemli olarak sağlanmaktadır.

Mesanenin otonom inervasyonu pelvik ve hipogastrik sinirlerle sağlanmaktadır. Bu nöronlar ayrıca motor ve duyu inervasyonu da içermektedir. Parasempatik inervasyon sakral (S2, S3,S4) nöronlardan meydana gelen pelvik sinirler, sempatik inervasyon ise torakal (T10) ve lomber (L2) arasındaki spinal segmentten çıkan sinirler ile sağlanır. Mesanenin dolumu ve boşalması esasen otonom inervasyonla gerçekleşmektedir.

Mesanenin dolması ile bir süre sonra mesane duvarı gerilmeye başlamakta, gerilme sonucunda duyu parasempatik afferent lifler yoluyla spinal korda iletilmektedir.



Şekil 3.

Spinal korddan ise parasempatik efferent yol ile detrüsör kas uyarılmakta ve miksiyon başlamaktadır. Sempatik sistem, mesanenin dolumu sırasında üretral basıncın artmasını ve mesanenin idrar dolduğu halde basıncı koruyacak şekilde detrüsör relaksasyonunu sağlamaktadır. Yani mesane dolum fonksiyonu sempatik inervasyonla, boşaltım fonksiyonu ise parasempatik inervasyonla kontrol edilmektedir. Santral sinir sistemi başlıca S2, S3, S4,pons, serebellum, talamus ve korteks bütünlüğünde fonksiyon göstermektedir **(Şekil 3)**.

Santral sinir sistemi, yukarıda anlatılan refleks arkını inhibisyon ve fasilitasyon yoluyla kontrol etmeye çalışır. En çok da inhibisyon yoluyla etki eder. Kişi için şartlar uygun olduğunda inhibisyon ortadan kalkar. İstemli şekilde pelvik kas relaksasyonunun da gerçekleşmesi ile miksiyon meydana gelir. İşeme refleksinin organizasyon merkezi beyin sapındadır ve koordine mesane boşalımı için asendan ve desendan nöral yolların intakt olmasıgerekir.

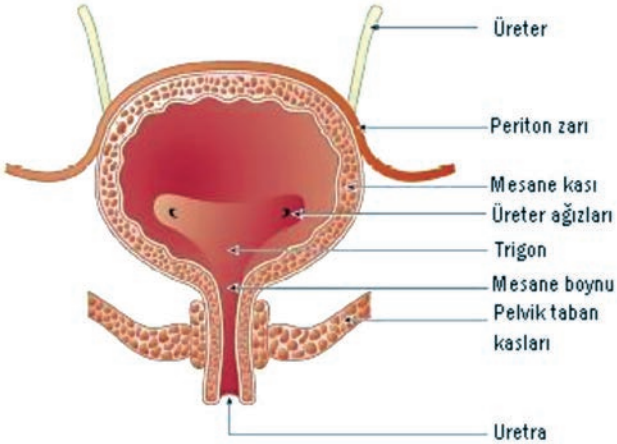
KONTİNANSTA FONKSİYONEL DESTEK YAPILAR

Kadın alt üriner sistem anatomisi ve kontinans mekanizmaları

Mesane pelvis içinde yer alan etrafı yağ dokusu ile çevrili bir organdır. Devamındaki üretra ise mesane boynundan eksternal meaya kadar 4-5 cm uzunluğunda devam eder.

Mesanenin önünde simfizis pubis, arkasında uterovezikal periton katlantısı, yanlarda ise rektovezikal fasya yer alır **(Şekil 4)**. Erişkinde mesane kapasitesi yaklaşık olarak 500 cc'dir. Mesane tabanında trigon yer alır ve üst iki köşesine her iki üreter açılır. Miksiyon sırasında trigon, mesane boynu ve üretranın açılmasını sağlarken üreterleri uzatarak vezikoüreteral reflüyü engeller.

Mesane boynu simfizis pubisin alt sınırının üstünde yer alır ve endopelvik fasya üzerinde uzanır. Endopelvik fasya, üretranın her iki tarafındaki levator ani kasına bağlanır. Levator ani kasının kasılmasıyla mesane boynu aynı anda yükselir. Üretra, ön vajinal

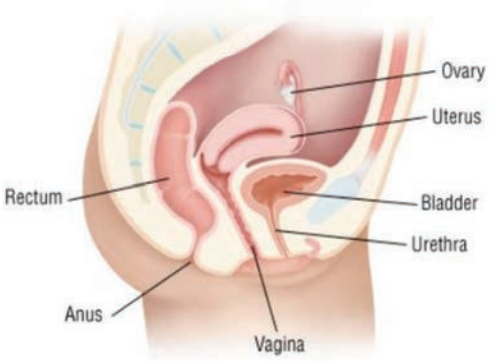


Şekil 4.

duvarın eksenine neredeyse paralel olarak uzanır ve çevresindeki vajinal dokuya yakından bağlıdır **(Şekil 5)**.

Üretra posteriorda puboüretral ligaman aracılığıyla simfizise bağlıdır ve kas hücresi toplulukları üretranın çevresinde bulunur.

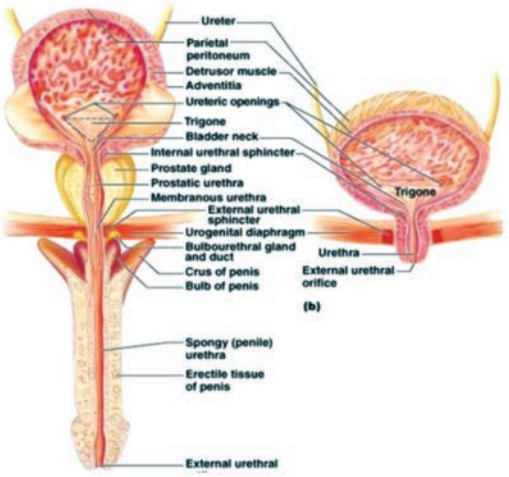
Mesane boynu, omuriliğin T11-L2 seviyesinden gelen sempatik sinir lifleri tarafından inerve edilen düz kas hücreleri ile çevrilidir. Proksimal üretranın distal kısmı ve midüretra, çizgili kas lifleri içermektedir. Eksternal üretral sfinkter S2-S4 seviyesinden çıkan pudendal sinir çevresinde ile inerve olmaktadır.



Şekil 5.

Kadınlarda üriner kontinans üzerine destek sistemler

- ✓ Üretra etrafında bulunan düz ve çizgili kas liflerinin üretrayı kapatması (aktif üretralsfinkter)
- ✓ Üretra uzunluğu ve üretra duvar gerginliği (pasif üretral sfinkter-üretral duvar faktörü)
  - o Gerginliği sağlayan üretra duvar içi yapılar: mukoza, submukoza, elastik vekollajen lifler, damarlar
- ✓ Karın boşluğundan proksimal üretraya basınç iletimi(pasif basınç iletimi)
  - o Aktif basınç iletimi: öksürük refleksi ile pudendal sinirin aktive olarak abdominal basınç artışı öncesinde pelvik kaslar ve sfinkterin kontraksiyonunusağlaması.
- ✓ Ön vajinal duvarın fibromüsküler dokusu ve pelvik fasyanın tendinöz bandı ile posterior üretral duvar desteği (Hamak teorisi)



Şekil 6.

✓ Levator ani kasının kontraksiyonu sırasında üretranın kinkleşmesi, anüsün longitudinal kaslarının kasılması; mesane tabanı ve vajeni aşağı geriye doğru çekerek üretrayıpubik kemiğe bastırması (İntegral teorisi)

Hamak teorisi ve integral teorisi fizyoloji olarak birbirine benzer hipotezlerdir.

Abdominal direncin üretraya orantılı yansıması için;

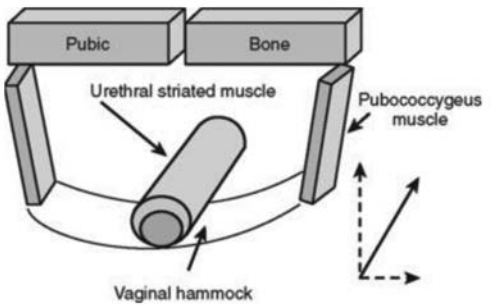
i. Puboüretral ligamanlar anterior vajinalduvarı kaldırmalı ve üretraya bası yapmalıdır.

ii. Tendinöz ark ve puboüretral kas tarafından desteklenen subüretral vajinal hamak posteroinferiora çekilerek mesane boynunukapatmalıdır.

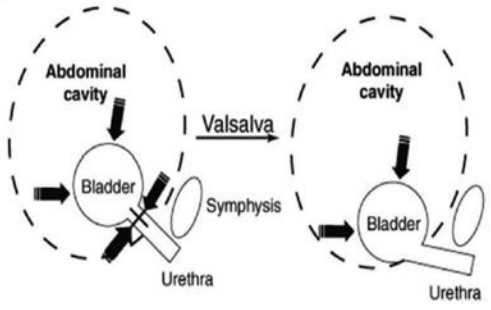
iii. Pubokoksigeus kası hamağı yukarı doğru kaldırarak mesane boynunu kapatmalıdır.

Hamak hipotezinde pelvik taban kası, integral hipotezinde ise puboüretral kasın oluşturduğudestek ön plandadır.

Anterior vajinal duvarda instabilite, basıncın üretraboyunca yansımasını önlemek-



Şekil 7. Periüretral destek yapılar



Şekil 8. Abdominal basınç-mesane boynu ilişkisi

Şekil 7. Periüretral destek yapılar

tedir. Kontinans için üretra pozisyonundan ziyade üretranın destek yapısı önem teşkil eder.

Kontinansın korunması için mesane, mesane boynu ve proksimal üretranın intrapelvik yerleşimli olması gerekmekte; üretra ve mesane boynunun distal ve mobilize olması durumunda basınç üretraya eşit yansımaması sebebiyle kontinans sağlanamamaktadır. Üretra, abdominal basınç artışı gibi durumlarda sfinkter sistemi ile mesane basıncından daha yüksek basınç sağlayarak idrar geçişini engeller. Sfinkter fonksiyon bozukluğu, net bir ayrım olmamakla birlikte anatomik ve fonksiyonel sfinkter yetmezlik olarak iki grup altında incelenebilmekte, suspansasyon operasyonlarından fayda görmeyen bazı vakalar bu görüşle açıklanabilmektedir.

i. Anatomik Stres Üriner İnkontinans (SUİ)

a. Anatomik SUİ'de üretra dinlenme halinde fonksiyonunu koruyabilmekte fakat stres halinde sfinkter yetmezliği meydana gelebilmektedir. Üretra hipermobilizedir (vezikoüretral açı > 30). İntravezikal basıncın >90 cm-su olması durumda anatomik SUİ'den bahsedilir (60-90 cm-su arası gri zon olarak kabul edilmektedir).

ii. İntrensek Sfinkter Yetmezliği (İSY)

a. İSY'de üretral sfinkter, üretrayı çok zayıf şekilde kapatabilmekte ve yeterli kapanma basıncı oluşturamamaktadır. Bunun sonucunda hafif intravezikal basınç artışı veya bazen yerçekimi etkisiyle dahi inkontinans meydana gelebilmektedir. İnkontinans olduğunda intravezikal basınç <60cm-su ise bu durumda İSY'den söz edilir.

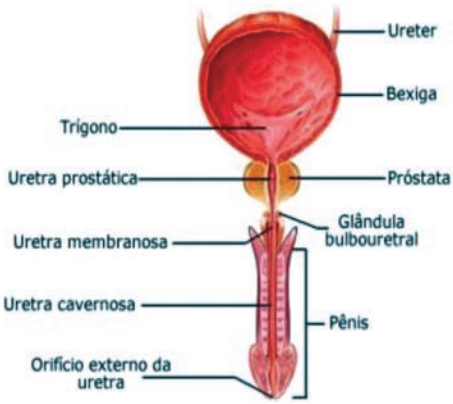
ERKEKTE ÜRETRAL YAPILANMA VE KONTİNANS

Erkek üretrası yaklaşık olarak 16 cmuzunluğunda olup mesane boynundan başlayarak penis ucuna kadar devamlılık gösterir. Prostatik, membranöz ve spongioz (penil) üretra olmak üzere 3kısımda incelenir **(Şekil 9)**.

- Prostatik üretra: Üretranın prostat içinden geçen yaklaşık 3-4 cm lik parçasıdır. Ejekulatuar kanallar ve prostat salgıları bu kısma açılır.
- Membranöz üretra: Ürogenital diyaframı geçen üretranın en dar segmentidir. Eksternalsfinkter üretra kas yapısı ile kontinans sağlanmasında görev alır.
- Spongioz üretra: Corpus spongiosum ve penisi içine alan, üretranın en uzun kısmıdır.

Üriner sfinkter mekanizması erkeklerde 2 şekilde oluşmaktadır:

- Proksimal üretral sfinkter: Mesane boynu, prostat ve prostatik üretradan



Şekil 9. Erkek Üretra Yapısı

oluşur, verumontanuma kadar uzanır ve otonom sinir sistemiyle inerve olur.

- Distal üretral sfinkter: Verumontanumdan proksimal bulber üretraya kadar uzanır.

Ürogenital diyafram içinde başlıca yer alan sfinkter olup otonom ve somatik yolla inerve olur.

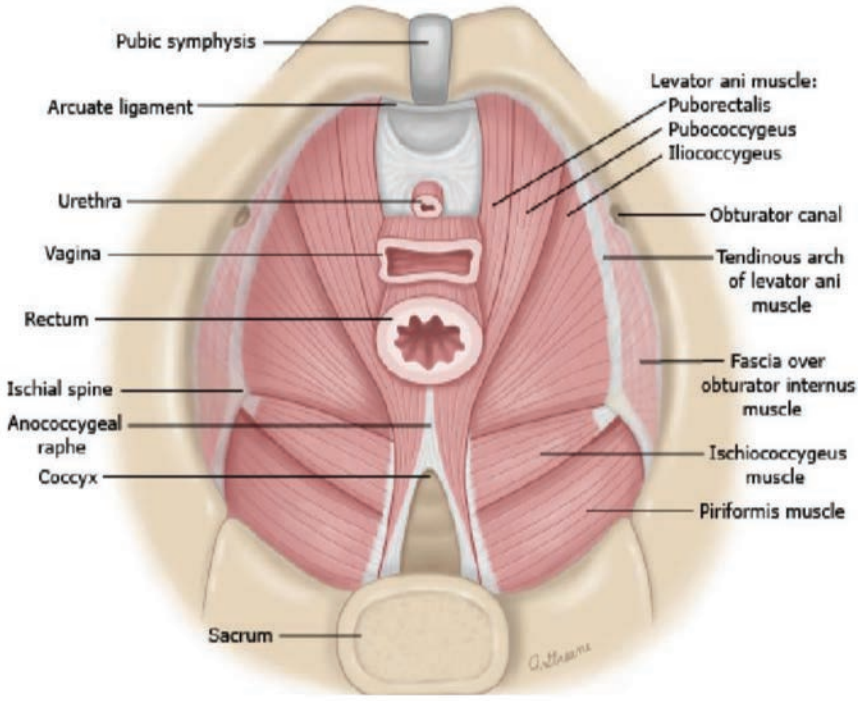
PELVİK TABAN KASLARI

Pelvis kemik çatısının altında bulunan yapıları hamak gibi destekleyen; kas dokusu, bağ dokusu ve fasya içeren yapılar pelvik tabanı oluşturur. Kontinansın sağlanmasında pelviktaban kasları aktif olarak rol almaktadır.

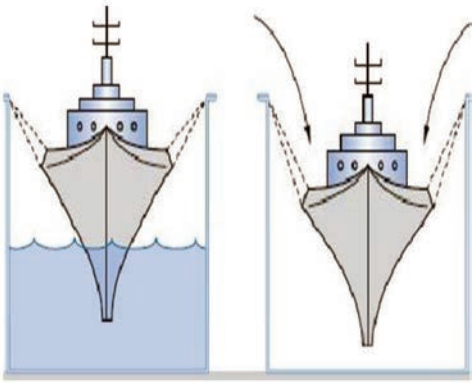
Pelvik taban desteğinin sağlanmasında en önemli rolü levator anikası üstlenmiştir. Levator ani kompleksi lateralde iliokoksigeus, medialde pubokoksigeus ve puborektal kas gruplarını içerir **(Şekil 10)**.

Levator ani kompleksi, koksigeus, eksternal anal sfinkter, derin ve yüzeyel perineal kaslar pelvik tabanı oluşturan kas yapılarıdır. Bu yapılar;

- Pelvik organlara destek sağlamak
- Abdominal basınç artışında kontinansı korumak
- Üretral ve anal sfinkterde kontraksiyon
- Ürogenital sinüsü daraltmak gibi fonksiyonlarda görev almaktadır.



Şekil 10. Kadın Pelvik Taban Kasları



Şekil 11. Boat in dry dock teorisi (gemi: pelvik organlar, su: pelvik kaslar, halatlar: ligaman yapılar

Pelvik suspansasyon mekanizmasında pelvik taban kaslarının haricinde ligamentler vefasyalar da yer almaktadır. Puboüretral ligaman, üreteropelvik ligaman, puboservikal fasya, kardinal sakrouterin bağ kompleksi, rektovajinal septum

gibi bu yapılar pasif pelvik taban destek yapıları olarak da adlandırılmaktadır. Pelvik taban kasları (aktif pelvik taban destek yapıları) fonksiyone ise pelvis taban desteklenir. Fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda ise sadece pelvik ligaman ve fasyalar (pasif pelvik taban destek yapıları) pelvik organlara destekolur ve zamanla bu dokularda hasar meydana gelir **(Şekil 11).**

KAYNAKLAR

1. de Groad WC, Griffifhts D, Yoshimura N. Neural conrol of teh low urinary tract. Comprehensive Physiology. 2015 jan 1;5(1):327-96 Pubmed PMID: 25589273.
2. Kavia RB, Dasgupta R, Fowler CJ. Functional imaging and the central control of the bladder. J CompNeurol 2005; 493 (1): 27 – 32.
3. Fowler CJ, Harper M, Fry CH. Voiding and the sacral reflex arc: Lessons from capsaicin instillation. ScandJ Urol Nephrol 2002; Suppl 210 : 46 – 50.
4. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. Eur Urol 2006 ; 49 (4) : 644 – 650.
5. Clare J. Fowler DG, and William C. de Groat. The neural control of micturition. Nat Rev Neurosci 2008 June.
6. Wahle GA, Young GPH, Raz S. Anatomy and pathophysiology of pelvic support. Femae Urology by ShlmoRaz (ed), Philadelphia,WB Saunders, 1996.
7. DeLancey JO, Ashton-Miller JA. Pathophysiology of adult urinary incontinence. Gastroenterology 2004 ; 126 (Suppl 1) : S23 – S32.
8. DeLancey JO. Stress urinary incontinence: Where are we now, where should we go? Am J ObstetGynecol 1996 ; 175 : 311319
9. DeLancey JO, Ashton-Miller JA. Pathophysiology of adult urinary incontinence. Gastroenterology 2004 ; 126 (Suppl 1) : S23 – S32
10. Zinner NR, Sterling AM, Ritter RC. Role of inner urethral softness and urinary continence. Urology 1980; 16 : 115 – 117.
11. Enhörning G. Simultaneous recording of intravesical and intraurethral pressure. Acta Chir Scand 1961 ; 276(Suppl) : 168
12. Petros PE, Ulmsten UI. An integral theory of female urinary incontinence. Experimental and clinicalconsiderations. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1990 ; 153 : 731.
13. Christopher R. Chapple, Francesca Manassero, pathophysiology of stress incontinence, chepter 7, fig 27-2
14. Magon N. Kalra B. Stress urinary incontinence: What, when, why, and then what?,2011:57-64
15. Lammers K, Prokop M, Vierhout ME. A pictorial overview of pubovisceral muscle avulsions on pelvic floormagnetic resonance imaging.

İdrar Kaçırmada Sınıflandırma ve Değerlendirme

Ahmet KARAKEÇİ

31 Bölüm

Uluslararası kontinans derneğinin (International Continence Society- ICS) tanımlamasına göre üriner inkontinans istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlanmıştır (1). ICS ve uluslararası ürojinekoloji derneği (IUGA), üriner inkontinans tanımı yapılırken inkontinans çeşidinin, şiddetinin, patoloji gelişiminde etki eden faktörlerin, alınan önlemlerin, yaşam kalitesine etkisinin ve hastanın tedavi isteyip istemediğinin de belirtilmesini önermektedir (1, 2). Üriner inkontinansın (Üİ) önemi son yıllarda başta sosyal ve ekonomik açıdan olmak üzere daha belirgin hale gelmiştir. Üriner inkontinans'ın sağlık ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi, idrar kaybının sıklığı, hacmi ve idrar aciliyetinin derecesi ile ilgilidir. Bu rahatsızlığın tanı ve tedavisi için 2000 yılında Amerika'da yaklaşık 20 milyon dolar harcama yapıldığı bildirilmiştir (3).

Üriner inkontinans görülme sıklığı yaşla birlikte artma eğilimi göstermekte olup erkeklere oranla kadınlarda yaklaşık 4 kat daha sık gözlenmektedir (4). Farklı kaynaklarda farklı değerler verilmekle beraber üriner inkontinans prevelansının, kadınlarda 50 yaşına kadar % 20- 30, 50 yaşından sonra % 50 olmak üzere ortalama % 38; erkeklerde ise ortalama % 1-39 arasında olduğu bildirilmiştir (5). Benzer şekilde özellikle kadınlarda 50 yaş civarında baskın tip stres üriner inkontinans iken bu yaştan sonra karışık ve sıkışma inkontinans tipleri daha sık görülmeye başlanmaktadır (6). Erkeklerde ise baskın tip sıkışma tip idrar kaçırmadır. Beyaz ırkda Afro-Amerikan ırka göre inkontinans görülme oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (7). Cinsiyete göre risk faktörleri arasında kadınlarda ileri yaş, fazla kilo, vajinal doğum, östrojen eksikliği, radyoterapi, multiparite bulunurken; erkeklerde ise ileri yaş, üriner enfeksiyonlar, fonksiyonel-kognitif ve nörolojik patolojiler, geçirilmiş prostat cerrahisi ve hastalıkları, diyabet, radyoterapi bulunmaktadır (8).

İDRAR KAÇIRMANIN SINIFLANDIRILMASI

Bir kişiyi etkileyen inkontinans tipi ve şiddeti, uygun tedavi planlamasına rehberlik

etmesi için tanımlanmalı ve ölçülmelidir. Küratif tedaviye geçmeden önce, kaçırmaya neden olabilecek geçici durumlar tanımlanmalıdır.

A. GEÇİCİ ÜRİNER İNKONTİNANS

Altta yatan etiyolojik neden çözüldükten sonra genellikle idrar kaçırmada spontan düzelme izlenmektedir. İdrar kaçırma ani başlangıçlı olup en az 6 hafta sürmektedir. Altta yatan nedenler olarak; deliryum, enfeksiyon, atrofik vajinit veya üretrit, farmakolojik ajanlar, psikolojik sorunlar, aşırı idrar çıkarma, hareket kısıtlılığı ve kabızlık sayılabilir (8).

B. ÜRİNER İNKONTİNANSIN DİĞER NEDENLERİ

1. Stres üriner inkontinans

ICS Stres üriner inkontinansı (SÜİ), efor, hapşırma veya öksürme sırasında meydana gelen istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlamıştır (1). Genellikle az miktarda idrar kaçırma olmaktadır. Ancak daha ciddi vakalarda, dolu mesane basıncı, vücudun idrar tutma yeteneğinin üstesinden gelebilmekte; kaçırma, mesane kasları kasılmadan ve idrar yapma isteği olmadan da meydana gelebilir. Sıkışma belirtileri ve sık idrar yapma isteği, enürezis noktürna ve noktüri nadiren ortaya çıkmaktadır (8). SÜİ kadınlarda yaklaşık % 50, erkelerde ise % 1-10 arasında gözlenmektedir (8).

2. Urge (sıkışma) Üriner İnkontinans

Sıkışma inkontinansı, aciliyetin (sıkışma hissinin) eşlik ettiği veya hemen öncesinde oluşan istemsiz idrar kaçırma şikayetidir. Sıkışma hissi; ertelenmesi zor olan ani zorlayıcı idrar isteğidir. İstemli işemeler arasında sık ama düşük miktarda idrar kaçırma olabilir veya idrar kaçırma başladıktan sonra, idrarın çoğunu boşaltana kadar kontrol sağlanamayabilir (1, 8). İlişkili semptomlar arasında sıklık (günde sekiz veya daha fazla kez idrar yapma), noktüri (işeme ihtiyacıyla uykudan uyanma) ve gece enürezisi (gece idrar kaçırma) sayılabilir. Detrusor aşırı aktivitesinin sonucunda tablo ortaya çıkmakta olup, 2 alt tipe ayrılmaktadır:

a) Duyusal: Mesanenin inflamasyon, lokal irritasyon ve infeksiyonu sonucu gelişmektedir.

b) Nörolojik: En sık neden detrusor kontraksiyonlarında serebral inhibisyonun kaybıdır. Sıkışma inkontinansı özellikle ürodinamik olarak belirlenen iki tip fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir: aşırı aktif detrüsör fonksiyonu (motor aciliyet) ve aşırı duyarlılık (duyusal aciliyet). Kadınların yaklaşık %15'inde erkeklerin ise %40-80'inde gözlenmektedir (8).

3. Mix (karışık tip) Üriner İnkontinans

Stres ve sıkışma inkontinansının birlikte bulunması durumudur. Yaşın ilerlemesi ile daha sık gözlenmektedir. Yetişkin hastaların yaklaşık üçte birinde görülür. Patofizyolojik olarak hastalarda eşzamanlı detrusor aşırı aktivitesi ve üretral sfinkter mobilitesi/yetmezliği görülür. Bu durum özellikle 60 yaşından büyük bayanlarda daha sık karşımıza çıkmakla beraber prostatı alınmış veya prostat büyümesi için ameliyat olmuş erkeklerde de gözlenmektedir (9).

4. Overflow (Taşma) İnkontinans

Mesane çıkış obstrüksiyonu (erkeklerde prostat büyümesi, üretral darlık, mesane boynu kontraktürü vb.; kadınlarda pelvik organ prolapsusu, inkontinans cerrahisi vb.) veya detrüsör yetmezliği nedeniyle mesanenin normal olarak boşalmaması sonucu ortaya çıkar. Genellikle erkeklerde gözlenir. Obstrüktif semptomların ve irritatif semptomların bir arada bulunması, benign prostat hiperplazisinin ortak bir özelliğidir. Mesane çıkım obstrüksiyonu olan erkeklerin %45 ile %85'inde detrüsör instabilitesine bağlı aciliyet ve sıkışma inkontinansı olabilir (10). Mesane dolum hissi olmayabilir veya azalmış olabilir, büyük miktarda idrar (500-2000 ml) birikerek aşırı inkontinansa neden olabilir. Bu tip inkontinans ilaçlara (örneğin antikolinerjik ajanlar), diyabetik otonomik nöropati, multipl skleroz veya düşük seviye omurilik yaralanması gibi nörolojik durumlara ve detrusor kasının motor innervasyonunu kesintiye uğratan radikal pelvik cerrahiye ikincil olabilir (11).

5. Fonksiyonel İnkontinans

Mesane fonksiyonunun normal olduğu ancak çeşitli hastalıklar, hareketsizlik veya bilişsel bozukluklar nedeni ile idrar kaçırmanın meydana gelmesidir. Taşma inkontinans gibi mesanenin boşaltım fazında meydana gelen patolojidir. İlaçlar, demans veya akıl hastalığı, tuvalet bulma ihtiyacının farkındalığını azaltabilir (8, 9).

6. Koital İnkontinans

Cinsel ilişki sırasında oluşan istemsiz idrar kaçırma şikayetidir. Bu belirti, penetrasyonla ortaya çıkan ve orgazm sırasında ortaya çıkan olarak ikiye ayrılabilir (12).

7. Nokturnal Enürezis (Uykuda idrar kaçırma)

Uyku sırasında oluşan istem dışı idrar kaçırma durumudur (1).

8. Devamlı idrar kaçırma

Hastanın devamlı idrar kaçırma yakınması vardır (12, 13).

9. Farkında olmadan inkontinans

Sıkışma ya da stresin eşlik etmediği, hastanın nasıl oluştuğundan habersiz olduğu idrar kaçırma şikayetidir (12).

10. Reflex üriner inkontinans

C2 - S2 arası spinal segmentleri etkileyen paralize edici nörolojik bozuklukları olan kişilerde nörojenik aşırı aktif detrüsör kasılmaları ile idrar kaybı meydana gelmesidir. Bu, normalde beyni mesanenin dolmakta olduğu konusunda uyaran sinirlerin zarar görmesinden kaynaklanabilir. Refleks inkontinans genellikle multipl skleroz, omurilik yaralanması, diğer yaralanmalar, cerrahi veya radyasyon tedavisinden kaynaklanan ciddi nörolojik bozukluğu olan kişilerde görülür (9).

ÜRİNER İNKONTİNANSIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hikaye

Dikkatli ve ayrıntılı bir öykü klinik süreç için esastır. Öykü, üriner inkontinansın tipi, zamanlaması, şiddeti, işeme ve diğer

üriner semptomların ayrıntılarını içermelidir. Tedaviden önce inkontinans derecesi hakkında bilgi sahibi olmak, medikal veya cerrahi tedavi sonrası değerlendirme açısından yararlı olacaktır (14). İnkontinans öncelikle subjektif olarak karakterize edilmelidir. Mümkünse kaçırma sayısı belirlenmeli, işeme paterni tanımlanmalıdır. Semptom süresinin belirlenmesi ve kaçırmanın başlamasına katkıda bulunan varsa herhangi bir tetikleyici olay tespit edilmelidir. Nörolojik öykü gibi çocukluk ve erişkin ürolojik öyküsü de alınmalıdır. Parkinson hastalığı, multipl skleroz, felç, omurilik yaralanması, bel cerrahisi ve miyelodisplazi gibi nörolojik durumlar, alt üriner sistem (AÜS) fonksiyonu üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Yine diabetes mellitus ve demans gibi tıbbi teşhisler kontinansı etkileyebilir. Benzer şekilde, radyasyon tedavisi, nörolojik veya ürolojik travma öyküsü, özellikle çıkış direnci ve/veya mesane kontraktilitesi, stabilitesi ve kompliyansını etkileyerek AÜS fonksiyonunda değişikliğe neden olabilir. Kadınlarda fazla kilo, gebelik, canlı doğum sayısı ve hormonal durumu içeren jinekolojik ve obstetrik öykü önemlidir. Hastanın premenopozal, perimenopozal veya postmenopozal olup olmadığının, oral kontraseptif, lokal veya sistemik hormon replasman tedavisi gibi herhangi bir ekzojen hormon kullanıp kullanmadığının belirlenmesi, genel değerlendirmede yardımcı olabilir (15) Östrojen yetersizliğine bağlı atrofik vajinit ve/veya atrofik üretritin; inkontinansın düzeltilebilir potansiyel nedenlerinden olduğu unutulmamalıdır. Yine pelvik organ prolapsusu (POP) ile ilgili olarak, hastanın genital bölgesinde herhangi bir ele gelen yapının var olup olmadığı ve hangi semptomların buna eşlik ettiği değerlendirilmelidir (8). Birçok medikal ajan idrar üretimini, AÜS fonksiyonunu ve mental durumu etkileyebilir. Bunların tümü kontinans üzerinde etkili olabilir. Mesane/sfinkter fonksiyonunu etkileyebilecek ajanlara özellikle dikkat edilmelidir (15). Özgeçmişte, karın içi basınç artışına yol açıp SÜİ' a yol açan; kronik obstruktif akciğer hastalığı ve kronik konstipasyon sorgulanmalı (8). Geçirilmiş cerrahilerden inkontinans cerrahisi, POP onarımı ve histerektomi, kadınlarda çeşitli üriner semptomlara katkıda bulunabilmektedir. Abdominoperineal rezeksiyon nörolojik hasara neden olup mesane veya sfinkterin işlevini etkileyebilir. Benzer şekilde bel/omurilik cerrahisi, etkilenen seviyeye bağlı olarak çeşitli semptomlara neden olabilir.

İşeme Günlüğü

Alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) sıklığının ve şiddetinin ölçülmesi, üriner inkontinans da dahil olmak üzere AÜS işlev bozukluğunun değerlendirilmesi ve yönetiminde önemli bir adımdır. İşeme zaman çizelgesi, sıklık işeme çizelgesi ve mesane günlüğü terimleri uzun yıllardır birbirinin yerine kullanılmaktadır. İşeme zaman çizelgesinde hacim miktarına bakılmaksızın en az 24 saat boyunca işeme sıklığı not edilirken; sıklık hacim çizelgesinde ise en az 24 saat boyunca; işeme sıklığı ve hacmi kayıt edilmektedir. Mesane günlüğü ise, işeme zamanı ve işeme hacimlerine ek olarak inkontinans epizodlarını, ped kullanımını, sıvı alımını, aciliyet derecesini ve inkontinans derecesi gibi ek bilgiler de içerebilir (Resim 1, 16) Üç günlük işeme günlüğü,

EAU Mesane Günlüğü — Türkçe

Ne kadar sıvı aldığınızı ve tuvalete her gittiğinizde ne kadar idrar çıkardığınızı kaydetmek için bu günlüğü kullanın. Ölçüm kabı yardımı ile çıkardığınız idrar miktarını kolaylıkla ölçebilirsiniz. Ani idrar yapma isteği veya idrar kaçırma durumunuzu belirtiniz. Bu bilgiler semptomlarınızın giderilmesinde doktorunuza yardımcı olabilir.

Örnekte günlüğü nasıl kullanacağınız gösterilmektedir. Her gün yeni bir sayfa kullanın.

Tarih:	Uyanma Zamanım:	Yattığım Zaman:

Zaman	İçecekler (tip ve miktar)	İdrar miktarı (ml)	Ani idrar yapma isteği hissettiniz mi?	İdrar kaçırma?
Örnek	*Bir fincan çay – 200ml*	*500 ml*	(Evet) Hayır	Evet (Hayır)
06:00			Evet Hayır	Evet Hayır
07:00			Evet Hayır	Evet Hayır
08:00			Evet Hayır	Evet Hayır
09:00			Evet Hayır	Evet Hayır
10:00			Evet Hayır	Evet Hayır
11:00			Evet Hayır	Evet Hayır
12:00			Evet Hayır	Evet Hayır
13:00			Evet Hayır	Evet Hayır
14:00			Evet Hayır	Evet Hayır
15:00			Evet Hayır	Evet Hayır
16:00			Evet Hayır	Evet Hayır
17:00			Evet Hayır	Evet Hayır
18:00			Evet Hayır	Evet Hayır
19:00			Evet Hayır	Evet Hayır
20:00			Evet Hayır	Evet Hayır
21:00			Evet Hayır	Evet Hayır
22:00			Evet Hayır	Evet Hayır
23:00			Evet Hayır	Evet Hayır
00:00			Evet Hayır	Evet Hayır
01:00			Evet Hayır	Evet Hayır
02:00			Evet Hayır	Evet Hayır
03:00			Evet Hayır	Evet Hayır
04:00			Evet Hayır	Evet Hayır
05:00			Evet Hayır	Evet Hayır

Resim 1. Mesane Günlüğü
(https://patients.uroweb.org/tr/wp-content/uploads/sites/7/2019/02/Bladder_Diary_TR.pdf)

uzun süreli işeme günlükleri kadar bilgi vericidir. Üriner inkontinans değerlendirmesinde 3-7 günlük işeme günlüğü doldurmaları istenmelidir. Bu sayede gündüz ve gece idrara çıkma sıklıkları, idrar volümü, inkontinans epizotlarının sıklığı, ped kullanım sayısı, sıvı alım miktarı, sıkışma derecesi, üriner inkontinansın derecesi, ve hangi şartlarda idrar kaçırdıkları tespit edilmiş olur (8, 15). İşeme günlüğü sayesinde idrar kaçırmanın ayrımı da yapılabilir. Örneğin SÜİ'lı hastalarda gece idrara çıkma veya kaçırma nadirken, sıkışma tip idrar kaçırmada ise bu durum daha belirgindir. SÜİ'lı hastalarda efor sırasında küçük miktarlarda idrar kaçağı olurken, sıkışma inkontinanslı hastalarda değişik hacimlerde kaçırma ve sık idrara çıkma gözlenmektedir. ICS, poliüriyi, yetişkinlerde 24 saat içinde ölçülen 2,8 L'den fazla idrar üretimi olarak tanımlarken; nokturnal poliüriyi ise, yaşa bağlı bir şekilde, gençlerde günlük toplamın %20'sinden ve yaşlılarda günlük toplamın %33'ünden fazla gece idrar çıkışı olarak tanımlamıştır (1). 2021 Avrupa Üroloji kılavuzu Üİ'lı hastalarda standart değerlendirme gerektiğinde en az 3 günlük işeme günlüğü doldurulmasını kuvvetle önermektedir (15).

Hasta Sorgulama Formları ve Semptom Skorlamaları

Güncel kılavuzlarda üriner inkontinans sınıflandırılmasında ve standart değerlendirilmesinde onaylanmış semptom skorlarlamaları kullanılmaktadır. Temel amaç; idrar kaçırmanın şekli, şiddeti, zamanı ve hastanın hayat kalitesini nasıl etkilediğini saptamaktır. Yaygın klinik kullanımı olan valide edilmiş bu sorgulama formlarına örnek olarak The Urogenital Distress Inventory (UDI), UDI-6, the Urge-UDI, OAB-q SF, OAB-q (ICIQ-OAB-qol), the King's Health Questionnaire (KHQ), International Consultation on Incontinence-Questionnaire (ICI-Q) SF, verilebilir (17). Bunların içinde Incontinence Impact Questionnaire (IIQ), Health-related quality of life (HRQoL), the KHQ ve Quality of Life in Persons with Urinary Incontinence (I-QoL) hayat kalitesi değerlendirmesi için önerilen ve geçerlilikleri kanıtlanmış olan sorgulama formlarıdır. Bazı sorgulama formları (QUID, 3IQ) ise kadınlarda Üİ türlerini ayırt etme potansiyeline sahiptir. Bugüne kadar, Üİ'lı kişilerin değerlendirilmesi için tüm gereksinimleri karşılayan standart bir anket tanımlanmamıştır (14).

FİZİK MUAYENE

Klinik araştırmalardan elde edilen az miktarda kanıt, muayenenin bakımı iyileştirdiği şeklinde olmasına rağmen, muayenenin Üİ'lı kişilerin değerlendirilmesinin önemli bir parçası olmaya devam ettiği şeklinde bir fikir birliği de vardır. Yaş, yürüyüş, boy ve kırılganlık gibi ayrıntıları içeren hastanın genel görünümü, performans durumu, nörolojik durum uygun tedavi planlamasını yönlendirebilecek faktörler hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. Distandü mesane ve batındaki kitleyi tespit edebilmek için karın muayenesi, fekal impakt, kitle, prostat boyutu, sfinkter tonusu ve perineal duyu değerlendirmesi açısından rektum (prostat) ve/veya vajinanın perine ve parmakla muayenesi mutlaka yapılmalıdır. Fekal impakt, mesane boşalmasına engel olarak, üriner

retansiyon sonucu taşma inkontinansı tetikleyebilir. Kadınlarda perine muayenesi; üretral karünkül, üretral prolapsus ve/veya labiyal adezyonların belirteci olan östrojen eksikliğinin varlığını, inkontinans varlığını ve olası POP varlığını ortaya koyacak şekilde dikkatli yapılmalıdır. Öksürük testi, mesane yeterince doluysa SÜİ'yi ortaya çıkarabilir. Üretral hareketlilik ile birlikte pelvik taban kasılması da dijital olarak değerlendirilebilir (14). Hastanın yürüyüşüne, konuşmasına, bilişsel durumuna, yüz simetrisine, alt ekstremitelerde, perineal ve perianal bölgelerdeki duyulara, alt ekstremite motor gücüne, vajinal ve pelvik taban kuvvetine dikkat edilmesi nörolojik muayene açısından yararlı bilgiler sağlayabilir. Sakral 2 ila 4'ü (S2-4) temsil eden bulbokavernoz refleksi (BKR), normal kadınların %70'inde ve normal erkeklerin %100'ünde mevcuttur. Glans penis veya klitorisin sıkılması, görsel olarak veya rektal muayene ile tespit edilebilen anal ve pelvik taban kasılması ile sonuçlandığında BKR pozitif olarak kabul edilir (15).

ÖZEL TESTLER

Stres testi

Valsalva manevrası veya yaygın kullanım şekli olan öksürük ile idrar kaçırmanın görülmesini içerir ve SÜİ lehine bir bulgudur (8). Amerikan Üroloji Derneği kılavuzunda bu test SÜİ tanısı için zorunlu kabul edilmektedir (18). Hasta supin, veya litotomi pozisyonlarında iken testin gerçekleştirilmesi, mesane hacminin 200-400 mL aralığında olması ve hastanın mümkün olduğunca kuvvetli şekilde öksürtülmesi, ilk öksürmeden sonra kaçak görülmediği takdirde, test sonucu negatif kabul edilmeden önce öksürmenin üç kez daha tekrarlanması tavsiye edilmektedir. Test negatif sonuç verdiğinde (yani kaçak saptanmadığında), testin ayakta tekrarlanması önerilmektedir. Hastaların Supin/litotomi pozisyonundaki test sonucu negatif, ayaktaki ek stres testindeki sonuçları pozitif ise sonuç "pozitif" olarak raporlanmalıdır (19).

Q-tip testi (Üretral hipermobilite)

Üretral pozisyon ve hareketlilik; istirahatte, ıkınma ve öksürme ile değerlendirilmelidir. Üretradan mesaneye doğru yerleştirilen Q-tip pamuk uçlu çubuk test için kullanılır. Bu çubuğun ucu üretrovezikal bileşkeye kadar gönderilir. Valsalva ile yataydan son konumuna hareket ettiği açı ölçülür. Yataydan 30 dereceden fazla bir Q-ucu açısı oluşmuşsa hipermobilite (+) olarak kabul edilir. Q-tip testi, pelvik taban gevşemesinin önemli bir işareti olarak kabul edilmesine rağmen stres üriner inkontinans tanısı için doğruluğu şüphelidir. Birçok hipermobil olguda SÜİ olmayabilir ve bu bulgu sıkışma tipi idrar kaçırmada da gözlenebilmektedir (15, 20). Yine NICE kılavuzunda, üretral hipermobilite testinin Üİ tanısında yeterli kanıt seviyesine ulaşmadığından kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir (21).

Bonney ve Marshall testleri

Özellikle SÜİ şikayeti olan hastalarda olası cerrahi müdahaleden fayda görmeyi öngörmede kullanılan testlerdir. Dolu mesane varlığında valsalva manevrası yaptırılarak işaret ve orta parmak ile (Boney testi) veya

bir forseps ile (Marshall) üretra bastırıldığında idrar kaçırma gözlenmiyorsa test pozitif kabul edilir ve olası operasyondan yarar göreceği öngörülür. Ancak NICE kılavuzunda, üretral hipermobilite testinde olduğu gibi SÜİ tanısında yeterli kanıt seviyesine ulaşmadığından kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir (21).

Ped Testi

Ped testi, idrar kaçırmanın şiddetini tespit etmek ve bunun miktarını belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. 24 saatlik ve 1 saatlik şeklinde uygulanabilir. 4. Uluslararası İnkontinans Konsültasyonu ped testini "idrar kaçırma değerlendirmesine yönelik başlangıç testi" olarak kullanılmamasını önermiştir (22). Bir saatlik ped testinde, önceden tartılmış bir ped işeme öncesi hastaya verilerek test başlatılır. 500 mL, tuzlu olmayan sıvı kısa sürede içirilir. Yarım saat boyunca hasta yürür, sıçrar, merdiven çıkar. Geri kalan zamanda hasta, 10 kez oturup kaldırılır, 10 kez arka arkaya kuvvetle öksürtülür,1 dk koşturulur, 5 kez yerden bir şey alması için eğilip kalkar. Hastadan bir dakika boyunca hızlı akan suyun altında ellerini yıkaması istenir. Bir saat sonunda ped alınır ve ağırlığı ölçülür. 24 saatlik ped testinde ise teste boş mesaneyle başlanmalıdır, kaçırma veya buharlaşmayla idrar kaybını önlemek için pedler su geçirmez iç çamaşır içine giyilmeli ve gün içinde saatte bir değiştirilmelidir. Pedler hemen tartılmalıdır (22). Standart bir egzersiz protokolü ve 1,4 g tanı eşiği kullanılan bir saatlik ped testi, SUI ve MUI semptomları için iyi bir özgüllük ancak daha düşük duyarlılık gösterir. 4,4 g'lık bir eşik kullanan 24 saatlik ped testi ise daha tekrarlanabilir olmasına rağmen aktivite düzeyine göre değişkenlik gösterdiğinden standardize edilmesi zordur. Sık kullanılan sınıflandırmada Üİ şiddeti hafif (1.3-20 gram),orta (21-74 gram), ağır (75 ve üstü) olarak sınıflandırılmıştır (23). Tedavi sonucunu tahmin etmede ve üriner inkontinans tipini belirlemede ped testlerinin faydası belirsiz olsa da ameliyat sonrası erken testler, prostatektomi sonrası erkeklerde gelecekteki kontinans durumunu öngörebileceği belirtilmiştir. Bir tip ped testinin diğerinden üstün olduğuna dair bir kanıt yoktur. Ped testlerinde kaçan idrar hacmindeki değişiklik, tedavi sonucunu ölçmek için de kullanılabilir (14).

1. LABORATUVAR VE GÖRÜNTÜLEME

İdrar tahlili

Semptomatik idrar yolu enfeksiyonu (İYE) sırasında veya birkaç gün sonrasında üriner inkontinans oluşabilir veya İYE varlığında mevcut Üİ kötüleşebilir. Dolayısı ile Üİ 'lı bir hastanın ilk değerlendirmesinin bir parçası olarak idrar tahlili yapılması ve semptomatik bir İYE varsa, tedaviden sonra hastanın yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir. Yaşlı ve bakım evlerinde kalan hastalarda üriner inkontinansın düzelmesi için asemptomatik İYE 'nin tedavi edilmesi ise önerilmemektedir. Tam idrar tekikinde Nitrit ve lökosit esteraz negatifliği Üİ 'lı kişilerde üriner enfeksiyonu dışlamamız için oldukça güvenilir parametrelerdir (14). İdrarda eritrosit varlığı olası malignite, glikoz varlığı diyabet, protein varlığı ise olası böbrek patolojisi açısından değerlidir. Semptomatik olup idrar tetkikinde enfeksiyon

ile uyumlu bulguları olan hastalarda, olası patojenin uygun tedavisi için kültür antibiyogram bakılmalıdır (15)

İşeme sonrası rezidü (PVR) ölçümü:

İşeme sonrası rezidü idrar (PVR); işemenin tamamlanması sonrasında mesanede kalan idrar hacmi olarak tanımlanmaktadır. Yüksek PVR, mesane çıkım obstruksiyonu ve detrusor yetmezliği sonucunda meydana gelebilir ve klinik olarak alt üriner sistem semptomlarını kötüleştirebilmekte, üst üriner sistem dilatasyonuna ve renal yetersizliğe yol açabilmektedir (8, 14). İdeal PVR ölçümü, hasta idrarını boşalttıktan hemen sonraki birkaç dakika içinde üriner kateter ile ölçülebilse de, katetere bağlı İYE ve üretral travma riskini önlemek için ultrasonografi (USG) eşliğinde de ölçümün gerçekleştirilebileceği bildirilmektedir. Güncel kılavuzlarda, işeme disfonksiyonu olan üriner inkontinanslı hastalarda, komplike üriner inkontinansı olan hastalarda ve işeme disfonksiyonu olan hastalarda takip ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesine katkıda bulunması için PVR ölçümü önerilmektedir (14). Genel olarak kabul edilmiş anlamlı bir eşik rezidü idrar hacmi bulunmasa da, klinik uygulama açısından PVR <30 ml önemsiz olarak görülebilirken, >50 ml olan rezidü hacimleri ise klinik olarak anlamlı olabilmektedir. Yüksek PVR, kronik böbrek hastalıklarıyla bağlantılı olabilmektedir (24).

Görüntüleme

Genel olarak yüksek basınçlı mesane, şiddetli POP veya kronik idrar retansiyonu şüphesi yoksa veya anormal böbrek fonksiyon testleri gözlemlenmedikçe üst üriner sistemin rutin görüntülemesine gerek yoktur. Üst üriner sistem anomalisi veya üreterovajinal fistülün neden olduğu şüpheli Üİ vakalarında, görüntüleme (intravenöz ürografi veya BT taraması) endike olabilir (25).

Ultrasonografi (USG) ile mesane boynu ve üretra kolayca görülebilir; istirahatte, ıkınma, öksürme ve pelvik taban kasılması sırasında ölçümler yapılabilir. USG, pelvik taban kaslarını ve işlevlerini değerlendirmek için kullanılabilir. Pelvik tabanın kontraksiyonu, USG'de kolaylıkla görüntülenebilen pelvik yapıların yer değiştirmesine neden olur. Levator ani defektleri, puborektal kasın aşırı gerilebilirliği ve levator hiatus ("balonlaşma") gibi majör morfolojik anormallikler 3D transperineal USG ile belirlenebilir (26, 27). Anal ultrasonografi (endosonografi), anal sfinkter bütünlüğünün değerlendirilmesinde altın standart yöntemdir. Anal sfinkter defekti olan kadınlarda dışkılama semptomlarının görülme sıklığı yüksektir (28). Aşırı aktif mesane (AAM) sendromu detrüsör aşırı aktivitesi ile bağlantılı olduğundan, sık detrusor kasılmalarının detrüsör/mesane duvar kalınlığını artırabileceği varsayılmıştır. 4,4 ile 6,5 mm arasında eşik değerler önerilmiş olsa da AAM ve artan detrüsör/mesane duvar kalınlığı arasındaki ilişki konusunda bir fikir birliği yoktur ve detrüsör/mesane duvar kalınlığı görüntülemenin pratikte AAM tedavisine olumlu katkı sağladığına dair bir kanıt yoktur. Mesane duvar kalınlığı ölçümü için yaygın olarak kabul edilen, standartlaştırılmış bir mesane hacmi yoktur (29).

Manyetik Rezonans Görüntünün (MRG) POP, dışkılama işlevi ve pelvik taban desteğinin bütünlüğü dahil olmak üzere iyi bir genel pelvik taban değerlendirmesi sağladığı konusunda genel bir fikir birliği vardır (30). MRG de tespit edilen mesane boynu veya bu çizginin 2 cm altındaki servikal iniş, pelvik tabanın zayıflığını gösterir (31). İdrar kaçırma, pelvik ağrı, obstrüktif işeme semptomları, tekrarlayan İYE, dispareni ve çok sayıda spesifik semptoma neden olan üretral divertikülün tanısında da MRG yardımcı bir yöntemdir (32). MRG'nin AÜSS/Üİ tanı ve tedavisinde klinik yararlılığını destekleyen çok az kanıt vardır. POP 'un MRG değerlendirmesinin klinik olarak vajinal muayeneden daha yararlı olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur (33).

2. ÜRODİNAMİ

Ürodinaminin rutin kullanımı tartışmalı bir konu olmakla birlikte, invaziv, potansiyel olarak morbid veya geri dönüşü olmayan cerrahiyi düşünen hastalarda, sonucun invaziv tedavi seçimini değiştirebileceği hastalarda, önceki pelvik taban rekonstrüksiyon cerrahisi başarısız olanlarda, karışık tip inkontinans tarifleyenlerde, acil idrara çıkma veya obstrüktif semptomları olanlarda, yüksek rezidü idrarı olanlarda, nörolojik hastalığı olanlarda, şikayetleri ile semptomları arasında tutarsızlık olanlarda ve dirençli aşırı aktif mesanesi olan hastalarda düşünülmeli (15).

3. SİSTOSKOPİ

Mesanenin endoskopik değerlendirilmesi, hastanın semptomatolojisine katkıda bulunabilecek intravezikal veya intraüretral patolojiyi değerlendirmenin bir yolu olarak önemlidir. "İndeks SÜİ" hastasının değerlendirilmesinde rutin sistoskopi kullanımı önerilmese de, acil idrara çıkma, hematüri veya diğer irritatif semptomlarla başvuran hastalarda, özellikle daha önce bir anti-inkontinans cerrahisi, pelvik radyasyon veya pelvik prolapsus onarımı geçirenlerde düşünülmelidir (15).

KAYNAKLAR

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn. 2002;21(2):167-78.
2. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/ International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Int Urogynecol J. 2010;21(1):5-26.
3. Lue TF, Tanagho EA. Urinary incontinence ın:Smith Tanagho's General Urology, Jack W.McAaninch, Tom F Lue(eds). McGraw-Hill inc.19th ed.
4. Çetinel B. İdrar kaçırma (Üriner inkontinans): Tanımlama, sınıflandırma, değerlendirme ve tipleri. Türk Üroloji Dergisi 2005;31(2):246- 52.
5. Mılsom 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.
6. Parsons M, Cardozo L. The classification of urinary incontinence. Reviews in Gynaecological Practice 2003;3:57-64.
7. Thom DH, Nygaard IE, Calhoun EA. Urologic Diseases in America Project: urinary incontinence in women—national trends in hospitalizations, office visits, treatment and economic impact. J Urol 2005;173:1295–301.
8. Bayrak O, Onur R. Güncel Üroloji 1. Baskı. Editör: Seckiner İ, Bayrak O. Istanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2016; 187-95.
9. https://www.health.harvard.edu/bladder-and-bowel/types-of-urinary-incontinence

10. Hollander JB, Diokno AC. Prostatism. Benign prostatic hypertrophy. Urologic Clinics of North America 1996; 23: 75-86.
11. Fantl J, Newman D & Colling JE. Urinary incontinence in adults: Acute and chronic management. AHCPR Publication. Clinical Practice Guideline, No. 2. 1996 update, No 96-0682. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services. Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, 1996.
12. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. International Urogynecological Association; International Continence Society. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Neurourol Urodyn. 2010;29(1):4-20.
13. Blaivas JG, Appell RA, Fantl JA, et al. Definition and classification of urinary incontinence: recommendations of the Urodynamic Society. Neurourol Urodyn 1997;16:149–151.
14. Burkhard FC, Bosch JLHR, Cruz F, et al. EAU guidelines for urinary incontinence, https://uroweb.org/guideline/urinaryincontinence/.
15. Kathleen C. Kobashi. Evaluation and Management of Women with Urinary Incontinence and Pelvic Prolapse. Campbell-Walsh Uroloji. Alan J. Wein,MD, PhD (Hon), FACS, Louis R. Kavoussi, MD, MBA, Alan W. Partin, MD, PhD and Craig A. Peters, MD (eds). Elsevier Inc, 11th ed. Philedelphia: 2016;1697-1709.
16. Drake MJ. Fundamentals of terminology in lower urinary tract function. Neurourol Urodyn. 2018;37(S6):S13-S19.
17. Onur R, Kaya C. Üriner inkontinans tanı ve tedavi 1. Baskı. Editör: Onur R, Bayrak O. Istanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2015; 153-61.
18. Kobashi KC, Albo ME, Dmochowski RR, et al. Surgical treatment of female stress urinary incontinence: AUA/SUFU Guideline. J Urol. 2017;198:875–883.
19. Guralnick ML, Fritel X, Tarcan T, Espuna-Pons M, Rosier PFWM. ICS Educational Module: Cough stress test in the evaluation of female urinary incontinence: Introducing the ICS-Uniform Cough Stress Test. Neurourol Urodyn. 2018;37(5):1849-1855.
20. Karateke A. Üriner İnkontinanslı hastalarda spesifik Ürojinekolojik Testler. In: Yalçın Ö, editor. Temel Ürojinekoloji: Nobel Kitabevi; 2009. p. 177-9.
21. 2015 UiN. Urinary incontinence in women: management. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2015. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 27 Sussex Place, Regent's Park, London NW1 4RG.
22. Abrams P, Andersson KE, Birder L, et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. Neurourol Urodyn 2010;29:213–40.
23. Ryhammer AM, Laurberg S, Djurhuus JC, Hermann AP. No relationship between subjective assessment of urinary incontinence and pad test weight gain in a random population sample of menopausal women. The Journal of urology. 1998;159(3):800-3.
24. Asimakopoulos AD, De Nunzio C, Kocjancic E, Tubaro A, Rosier PF, Finazzi-Agrò E. Measurement of post-void residual urine. Neurourol Urodyn. 2016;35(1):55-7.
25. Khullar, V. et al., Committee 7 Imaging, neurophysiological testing and other tests, In: Incontinence, 6th Edn. 2017, Abrams, P., Cardozo, L., Wagg, A., Wein, A. (Eds). Bristol, UK.
26. Dietz HP. Quantification of major morphological abnormalities of the levator ani. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007;29:329–334.
27. Dietz HP, De Leon J, Shek K. Ballooning of the levator hiatus. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008; 31:676–680.
28. Henry MM, Sultan AH. Lower intestinal tract disease. Chapter 38. In: Stanton SL, Monga AK (eds) Clinical urogynaecology. Churchill Livingstone, London, 2000; 444–445.
29. Antunes-Lopes T, Cruz CD, Cruz F, Sievert KD. Biomarkers in lower urinary tract symptoms/overactive bladder: a critical overview. Curr Opin Urol. 2014;24(4):352-7.
30. Woodfield CA, Krishnamoorthy S, Hampton BS, Brody JM. Imaging pelvic floor disorders: trend toward comprehensive MRI. AJR Am J Roentgenol. 2010;194(6):1640-9.
31. Fielding JR. Practical MR imaging of female pelvic floor weakness. Radiographics. 2002;22(2):295-304.
32. Rovner E. Bladder and urethral diverticula. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al, editors. Campbell-Walsh urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007;2361–90.
33. Lockhart ME, Fielding JR, Richter HE, et al. Reproducibility of dynamic MR imaging pelvic measurements: a multi-institutional study. Radiology. 2008;249(2):534-40.34.

İnkontinansta Ürodinamik İncelemeler

Kerem TAKEN

32 Bölüm

Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) üriner inkontinansı (UI) istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlamaktadır. Yaşla birlikte inkontinans artmaktadır.

ÜRİNER İNKONTİNANS TÜRLERİ

Stres üriner inkontinans (SUI); hapşırma, öksürme egzersiz veya efor gibi abdomen basıncın üretral basıncı aşması durumunda ortaya çıkan kaçırmadır, mesane kontraksiyonlarına bağlı oluşmaz. SÜİ, üretral hipermobilite ve sfinkter yetmezliğinden kaynaklanmakta olup, kadınlarda erkeklerden daha yaygındır. Erkeklerde sadece eksternal üretral sfinkterin hasar gördüğü prostatektomiden sonra ortaya çıkar.

Sıkışma tip (Urgency) üriner inkontinans (UUI); ani ve zorlayıcı idrar yapma hissi ile birlikte olan idrar kaçırmadır. Aşırı aktif mesane sendromunun bir parçasıdır. UUI yaşayan hastaların %90'ında, ürodinamik çalışmalarda detrüsör aşırı aktivitesi (DO) görülür, intravezikal basınç artışı, çıkım direncinden fazla olduğunda inkontinans oluşur.

Mikst tip inkontinans (MUI); stres ve sıkışma tipi idrar kaçırmanın birlikte görülmesidir. Bu durum erkeklerde nadirdir, ancak prostatektomiden sonra da ortaya çıkabilir. Yetişkin hastaların üçte birinde karışık tip Üİ görülür.

Taşma tipi inkontinans; detrüsor kontraktilitesinin bozulması, mesane çıkım obstriksiyonu veya her iki nedenden dolayı oluşmaktadır ve mesane aşırı distansiyonuna yol açabilmektedir.

Fonksiyonel inkontinans; hastaların bilişsel, fonksiyonel ve hareket kısıtlılığından kaynaklı tuvalate gidememe durumunda ortaya çıkan inkontinanstır.

SUI, UUI ve karışık tip UI mesanenin depolama fazında, taşma ve fonksiyonel tip üriner inkontinans ise boşaltma fazında meydana gelen inkontinans çeşitleridir.

Ayrıca devamlı üriner inkontinans, okkult stres inkontinans, postural inkontinans, nokturnal enürezis, insensible inkontinans, koital inkontinans, kıkırdama inkontinansı, kronik retansiyonla ilişkili

inkontinans, postprostatektomi inkontinans gibi inkontinans türleri de vardır.

Prostatektomi sonrası inkontinans (PPI); radikal prostatektomi sonrası rapor edilen inkontinans oranları %2,9 ile %87 arasında değişmektedir. Normal erkek kontinansı, internal ve eksternal üriner sfinkterler tarafından korunur. Prostatın çıkarılmasıyla internal sfinkter veya mesane boynu olmayacağından, eksternal sfinkterin değişmesi veya yetersizliği, PPI ile ilişkili işlev bozukluğudur. Eksternal sfinkter disfonksiyonu, PPI'nin en yaygın nedeni olsa da detrusor yetersizliği (DU), azalmış mesane kompliyansı (BC), detrüsör aşırı aktivitesi (DO) de inkontinansa neden olabilir.

İNKONTİNANSI OLAN HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

İlk yapılması gereken doğru bir anemnezin alınmasıdır. Temelde sorun bir depolama sorunu mu, bir boşaltma sorunu mu, yoksa ikisi birlikte mi belirlenmelidir.

Kaçırmanın fiziksel aktivite ile ilişkisi, ani idrara çıkma hissinin eşlik edip etmediği, hastanın idrarını kaçırdığının farkında olup olmaması, kaçırma sıklığı miktarı, zamanlaması, günde kullanılan ped sayısı ve ped ağırlığı, kıyafet değiştirme sıklığı sorgulanmalıdır. Alt üriner sistem semptomları tam sorgulanmalı, idrar yaparken ıkınma veya pozisyon değişikliği ihtiyacı sorgulanmalı ve obstruktif açıdan bilgi edinilmelidir. Travma öyküsü, geçirilmiş pelvik veya lomber cerrahiler, obstretrik öykü ve doğum sonrası kaçırma şikayetleri, proplapsus, kullanılan ilaçlar, radyasyon öyküsü sorgulanmalıdır. Erkeklerde geçirilmiş prostat veya üretra ameliyatları, alt üriner sistem enstrümantasyonu öyküsü sorgulanmalıdır. İnkontinansın hastanın günlük yaşamını nasıl etkilediğini ortaya koymak için, yaşam kalitesi formları kullanılması önerilmektedir.

Ayrıca hasta, nörolojik, kalp yetmezliği, diabetus insipidus gibi hastalıklar ve diüretik kullanımı gibi kullanılan ilaçlar açısından da sorgulanmalıdır.

İdrar tahlili, idrar inkontinansı olan hastaların değerlendirilmesinde ilk planda olmalıdır. Hematüri, piyüri, glukozüri veya proteinüri gibi sekonder inkontinansa neden olabilecek patolojiler hakkında bilgi sağlar. Sistometri yapılacak hastada kültür negatifliğini sağlamak gerekir.

Anemnez ile elde edilen günlük ped kullanımı, idrar kaybını ölçmek için sıklıkla kullanılan ancak güvenilir olmayan bir inkontinans ölçüsüdür. Bir saatlik test esnasında pedde ölçülen ağırlık artışı 2 gramdan az ise normal, 2-10 gr arasında ise hafif, 10-50 gr arasında ise orta, 50 gramdan fazla ise şiddetli inkontinans lehine yorumlanır.

Hastaların 3-7 günlük işeme çizelgeleri alınmalıdır. Hastaların 24 saat boyunca işeme saatleri ve işedikleri idrar miktarını yazmaları istenir. İdeali en az 2-3 günlük işeme günlüğü tutmalarıdır. Bu günlükler, hastanın mesane fonksiyonu açısından oldukça bilgi verici olduğundan, ürodinamik incelemenin bir parçası olarak görülebilir.

Q tip testi, bayan hastalarda üretral hipermobilite değerlendirmesinde kullanılır. Hasta litotomi pozisyonuna alınır, üretra-

dan mesaneye steril pamuklu çubuk itilir. İstirahat ve ıkınma sırasında çubuğun ucu ile horizontal düzlem arasındaki açı 30 dereceden büyükse SUI lehine üretral hipermobilite düşünülür.

Şüpheli bir üreterovajinal fistül durumunda, intravezikal metilen mavisi, vajinal tampondaki boyama paternine dayalı olarak fistülün yerini aydınlatabilir. Oral fenazopiridin (günde üç kez 100 mg veya 200 mg) idrarı turuncuya boyar ve bu basit test, fistülden sızan sıvının gerçekten idrar olduğunu doğrulayabilir. Sistoskopiyle intravezikal veya intraüretral patolojiyi değerlendirilir.

İNKONTİNANSTA ÜRODİNAMİK İNCELEME

AÜS'nin işlevini ve işlev bozukluğunu uygun bir yöntemle değerlendiren, tüm ölçümleri tanımlayan genel terim olarak 'ürodinami' kullanılır. Ürodinami, ilgili fizyolojik parametrelerin ölçülmesiyle alt üriner sistem işlevinin doğrudan değerlendirilmesini sağlar.

Ürodinami, idrarın taşınması, depolanması ve boşaltılması hakkında bilgi edinmek için tek tek veya toplu olarak kullanılan bir dizi dinamik testten oluşur.

Ürodinamide en önemli şey, klinisyenin çalışma öncesi cevap aradığı net sorulardır. Ürodinami yalnızca tanı hakkında değil, aynı zamanda tedavi planlaması için de önemli bilgiler sağlar. İnkontinans hastalarının değerlendirilmesinde, ürodinami endikasyonları net değildir. Semptomlara ve ilk değerlendirmeye dayanarak kesin tanı koyamama, stres üriner inkontinans gösterememe, klinik olarak konulan tanıyı doğrulamak veya dışlamak için, bilinen veya şüphelenilen nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu, urgencynin baskın olduğu mikst üriner inkontinans, klinisyenin kararına göre işeme sonrası yüksek rezidü volüm, yüksek dereceli (POP-Q evre 3 veya üstü) pelvik organ prolapsusu olan hastada prolapsusun redüksiyonu ile inkontinans gösterilmemişse, ciddi işeme disfonksiyonuna dair şüphe varsa, ürodinami planlanabilir.

Ürodinami doğal olmayan bir ortamda gerçekleştirildiğinden her zaman gerçek bulguları göstermeyebilir. Bir anormallik kaydedildiğinde şikayetlerle veya semptomlarla uyumlu olmayabilir. Ayrıca bir anormalliğin kaydedilmemesi, hastalığın olmadığı anlamına gelmez. Mesela urgency inkontinanslı bir hastada, detrüsor aşırı aktivitesinin gösterilememesi hastada inkontinans olmadığı anlamına gelmez.

Ürodinamiden sonuç alınamazsa, aynı veya daha sonraki bir seansta tekrar edilebilir. Kullanılan antikolinerjik ilaçlar mümkünse testten önce kesilmelidir.

Ürodinamik inceleme, aşırı aktif mesane ve sfinkter yetmezligi tanısında azalma, işeme disfonksiyon tanısında artışa neden olurken, stres üriner inkontinans tanısını değiştirmemiştir. Komplike olmayan SUI için orta üretral sling yerleştirilmesinden önce yapılan ürodinami operasyon kararını değiştirmez. Komplike olmayan SUI'li indeks hastalarda ve muayenede inkontinans gösterildiğinde, ürodinami yapılmasına gerek yoktur.

İdrar kaçırma şikayetlerinden habersiz (insensible) olan hastalar için ürodinamik

inceleme faydalı olacaktır. Bu hasta grubunun %52'sinde, ürodinamik olarak stres inkontinans varlığını göstermişlerdir. Hangi tip idrar kaçırmanın daha ağırlıklı olduğuna karar vermede zorluk çekilen hasta grubunda da işlem, yol gösterici olabilir.

Amerikan Üroloji Dernegi, Ürodinami Kılavuzunun 2012 yılında yayımladığı bildirgede, invaziv girişim planlan hastalara cerrahi tedavi öncesi multikanal ürodinamik incelemelerin yapılmasını öneri düzeyi C olarak belirtmektedir. Yine aynı öneri düzeyinde, üretral fonksiyon değerlendirilmesi için, valsalva kaçırma noktası basıncı (VLPP) tespit edilmesi gerektiği rapor edilmiştir. Karışık idrar inkontinansı olup konservatif yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda, planlanacak invaziv girişimler öncesi; dolum sistometrisi, basınç akım çalışmaları uygulamasının öneri düzeyi C olarak belirtilmektedir. Yine aynı kılavuz, mesane boynuna yapılan işlemler sonrasında gelişen sıkışma tip idrar inkontinansı için basınç akım çalışmasının öneri düzeyini Uzman Görüşü olarak bildirmişlerdir.

Günlük pratikte konservatif işlemlerin başarısız olduğu ve cerrahi tedavi planlanan indeks stres üriner inkontinans hastalarında; dolum sistometrisi ve basınç akım çalışmaları uygulanmaktadır.

ÜRODİNAMİK TESTLER

1. Non-invaziv Ürodinamik Testler:

1.1. Üroflowmetri

İşenen hacim, akım hızı, maksimum akım hızı (Qmax), ortalama akım hızı, işeme süresi, akış süresi, maksimum akışa kadar geçen süre hesaplanabilir. Bunlara ek olarak, üroflow eğrisinin paterni veya şekli de önemlidir. Normal bir üroflow eğrisi çan şeklindedir. Üroflowmetri çok kanallı ürodinaminin bir parçasıdır. Anormal işeme disfonksiyonunu dışlamada, negatif kestirim değeri %97.3'tür.

Test, oturarak ya da ayakta ve rahatsız etmeyen bir normal işeme mesane doluluğunda yapılmalıdır. Hastanın yalnız olması ve iseme esnasında rahatsız edilmemesi şarttır. Ideal bir ölçüm için en az 150-200 mL mesane doluluğu ve farklı 2 ölçüm gereklidir.

Kadınlarda Qmax'ın 20-25 mL/sn'nin üzerinde, erkeklerde ise Qmax'ın 15-20 mL/sn'nin üzerinde olması beklenir. Qmax'ın 10 mL/sn'nin altında olması, obstrüksiyon lehine ciddi bulgudur.

ICI konsültasyonları ve klinik uygulama kılavuzları üroflovmetriyi birinci basamak test olarak doğrulamışlardır. SUI, UUI ve mix tip inkontinansta normal değerler karşımıza çıksada inkontinansı ekarte ettirmez. Özellikle obstrüktif bir paterni ve Cinsel Gelişim Bozukluğu (DSD) olgularını değerlendirmede önemlidir. Abdominal işemeyi kesik kesik işeme paterniyle bize gösterir.

1.2.PMR (Post miksiyonel rezidü idrar)

Post miksiyonel rezidü volüm (PMR), tüm inkontinans hastalarında bakılması gerektiği önerilmiştir. USG ile ölçülebileceği gibi mesane kataterizasyonu sonrası gelen hacim olarak da ölçülebilir. Overflow (taşma) inkontinans tanısında yardımcıdır. Artmış bir PMR, daha fazla test yapılmasını gerektirebilir. İnkontinans cerrahisi planlanan

stres üriner inkontinans hastalarında veya azalan mesane kontraktilitesi için tedavi planlanan urge inkontinansı olan hastalarda işlem öncesi mesane boşaltım fonksiyonlarını belirlemek gereklidir. 50 cc'den düşük PMR yeterli boşaltmayı gösterirken, 200 cc'den büyük PMR yetersiz boşaltmayı gösterir. 50 ile 200 cc arasındaki PMR'nin önemi konusunda fikir birliği yoktur. Uluslararası Kontinans Derneği (ICS), 200-300 mL'den büyük bir PMR'yi patolojik olarak değerlendirmektedir. Avrupa Üroloji Birligi kılavuz bilgilerinde, PMR ölçümleri sürekli 100 mL üzerinde olan hastalarda, işeme bozukluğunun araştırılması önerilmektedir.

2-İnvaziv Ürodinamik Testler:

2.1.Çok kanallı ürodinami

Günlük uygulamada ürodinami terimi, invaziv ürodinamik test anlamına gelir. Dolum sistometrisi ve basınç/akım çalışmalarını içerir. Kateterler mesaneye ve rektuma yerleştirilir. Mesane kateteri mesane içindeki vezikal basınç (Pves) olarak adlandırılan gerçek basıncı ölçer. Abdominal basınç (P abd) mesaneye dışarıdan gelen basınçtır (rektal, vajinal, ekstraperitoneal basınçtan veya bağırsaklardan kaynaklanabilir). Vajinal ve stomal kateter ile abdominal basınç ölçümüne dair veriler sınırlı olduğundan rektal kateter kullanımı önerilmektedir. Detrüsör basıncı (Pdet), karın içi basıncın etkilerinden bağımsız olarak detrüsor tarafından oluşturulan basıncı temsil eden hesaplanmış bir değerdir;

$$Pdet = Pves - Pabd$$

Dolum ve Depolama Aşaması

Sistometri (CMG), dolum basıncını, dolum hissini, istemsiz detrüsor aktivitesini, kompliyansı ve kapasiteyi ölçebilir.

ICS dolum sistometrisi çalısma sonuçlarının standartizasyonu açısından tercih edilen dolum hızları, fizyolojik dolum hızları (kg/4, ml/dk) olmalıdır. Standart olarak uygulanan dolum sistometrisinde, standart dolum hızı 50 ml/dakika şeklindedir. Bu fizyolojik olmayan dolum hızıdır.

İşlem supin veya ayakta yapılabilse de genelde supin pozisyonda yapılır. Rahat bir ortamın sağlanması hastanın fizyolojik değerlerini yakalama açısından önemlidir. Ayrıca verilen sıvının vücut sıcaklığında olması, irritatif etkiyi ortadan kaldırır. İşlemin başlangıcında serbest üroflovmetri, takiben iki dolum sistometrisi ve basınç akım çalışmasıyla sonlandırma şeklindedir.

İlk idrar hissini takiben valsalva, öksürük, ıkınma uygulanır ve LPP (kaçırma basıncı noktası) saptanır. Klinik olarak stres testinin pozitif olduğu ancak ürodinamik olarak valsalva kaçırma basıncının saptanamadığı durumlarda; üretral kateterin alınarak abdominal basınç artırma manevrasının yapılması önerilmektedir. Vajinal prolapsus varlığında; vajinal tamponla prolapsusun redükte edilmesinden sonra, gizli (occult) stres üriner inkontinansın değerlendirilmesi önerilmektedir.

Normal üretral kapanma mekanizması, artan abdominal basınç varlığında bile mesane dolumu sırasında pozitif bir üretral kapanma basıncını korur. Yetersiz üretral kapatıcı mekanizma, detrüsor kasılması yokluğunda idrarın kaçmasına izin veren mekanizma olarak tanımlanır.

Dolum sırasında detrüsor kontraksiyonlarının değerlendirilmesi

Normalde, mesane idrarı düşük bir basınçta depolamalı ve istemsiz olarak kasılmamalıdır. Düşük basınçlı depolama, böbrekleri korumak ve kontinansı sağlamak için gereklidir. İstemli detrüsör kasılması, işemenin başlangıcında, eksternal sfinkterin gevşemesinden hemen önce başlar. Normal olarak detrüsor basıncı, istemli işeme başlayana kadar tüm dolum döngüsü boyunca sıfıra yakın kalmalıdır ve istemsiz kasılmalar gözlenmemelidir.

Detrüsor Aşırı Aktivitesi (DO)

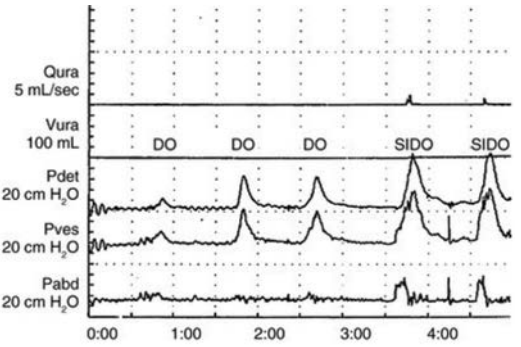
Doldurma sırasında istemsiz detrüsor kasılmaları, genellikle urgency ve urge inkontinans ile ilişkilidir. Nörojenik DO veya idiyopatik DO olarak sınıflandırlabilir. İkisi de CMG'de aynı görünebilir. Bu terimler, istemsiz detrüsör kasılmalarının CMG görünümüyle değil, hastanın nörolojik durumuyla alakalıdır.

Nörojenik DO'da semptomatik olmadan ortaya çıkabilir ve önemli olmasına rağmen, DO'ya urgency veya urgency inkontinansının eşlik etmesi beklenir. Bununla birlikte, DO aynı zamanda test kaynaklı veya klinik olarak önemsiz olabilir. Sağlıklı asemptomatik gönüllülerin %14 ila %18'inde DO bildirilmiştir. Urgency inkontinanslı kadınların %50 kadarının ürodinami'de DO göstermediği bilinmektedir.

DO fazik, sporadik veya terminal olabilir. Ayrıca önlenebilir veya önlenemez olabilir, kaçırmaya veya erken işemeye neden olabilir. Obstrüksiyonla ilişkili aşırı aktif mesane semptomlarını, DO sürekli veya sporadik olmaktan ziyade, tek bir terminal istemsiz detüsör kasılması olarak meydana geldiğinde müdahale ile (örneğin, TURP) çözme olasılığı daha yüksektir.

Stress kaynaklı detrüsör aşırı aktivitesi (SIDO)

Bazen detrüsör aşırı aktivitesi, abdominal basınçtaki bir artışla tetiklenebilir. Bu nedenle, semptom stres inkontinansı gibi görünebilir, ancak semptoma neden olan durum aslında sfinkterik yetmezlik değil, istemsiz kasılmadır. Stres kaynaklı detrüsör aşırı aktivitesi (SIDO) olan bir hastada, ürodinamik SUI ve/veya DO olup olmadığının not edilmesi önemlidir. Benzer şekilde, ICS (2017) öksürük ile ilişkili detrüsor aşırı aktivitesi terimine dahil etmiştir. Bu, öksürük basıncı zirvesinden hemen sonra meydana gelen DO (kaçırma olan veya olmayan) olarak tanımlanır.



Şekil 1. Stres kaynaklı detrüsör aşırı aktivitesi. Bu durumda, iki stres kaynaklı detrusor aşırı aktivitesi (SIDO) epizodundan önceki üç detrüsor aşırı aktivitesi (DO) var. SIDO durumunda, Pabd arttıkça Pves'in de arttığına dikkat edin. Bundan kısa bir süre sonra, Pdet yükselir ve Pabd bazale döndükten sonra da devam eder. Her iki stres kaynaklı aşırı aktivite epizodunda, akış (Qura) eğrisinde görülebileceği gibi inkontinans meydana gelmiştir. (In Nitti VW, ed. *Practical urodynamics*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1998:28–51.)

Kaçak noktası basınçlarının değerlendirilmesi

Kaçak noktası basıncı (LPP); sıvının üretrada göründüğü anda, mesanedeki basınçtır. Sadece inkontinansı olan hastalarda ölçülür. Spontan veya provoke edilmiş şekilde olabilir. Abdominal LPP, öksürük LPP, Valsalva LPP, veya detrüsor LPP mevcuttur.

Pratikte abdominal kaçak noktası basıncı (ALPP) ve detrüsor kaçak noktası basıncı (DLPP) kullanılmaktadır. İkisi birbirinden bağımsızdır ve kavramsal olarak tamamen farklı şeyleri ölçer.

Abdominal kaçak noktası basıncı (ALPP)

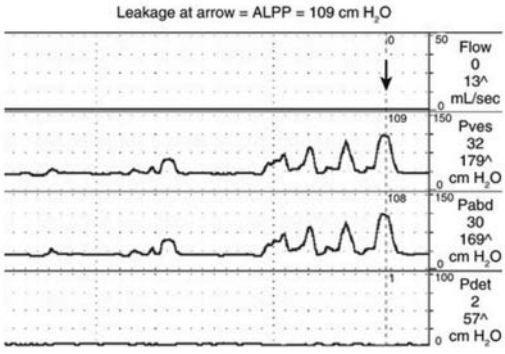
ALPP, detrüsor kontraksiyonu olmaksızın artan abdominal basınç nedeniyle idrar kaçağının meydana geldiği intravezikal basınçtır. Bir başka ifadeyle sfinkterin abdominal basınçtaki değişikliklere direnme yeteneğinin bir ölçüsüdür. Sadece SUI'li hastalarda gösterilebilir. ALPP ne kadar düşükse, sfinkter daha zayıf veya daha az dirençlidir. Stres inkontinansı olmayan hastalarda herhangi bir fizyolojik abdomen basınçta, kaçırma olmayacağından normal bir ALPP yoktur. ALPP'nin orijinal tanımı 150 mL'lik mesane hacminde yapılmıştır; ancak bazı durumlarda mesaneyi daha fazla doldurmak gerekir. ALPP'nin belirlendiği hacim not edilmelidir, yüksek hacimlerde azalmış olarak saptanabilir. Teste 150 mL'de başlanır ve daha sonra SUI gösterilene kadar her 50 mL'de bir test edilir.

Hasta artan abdomen basıncıyla kaçırıyorsa SÜİ yerine ürodinamik stres inkontinans (USI) olduğu söylenir; SÜİ, ürodinami yapılmadan önceki semptomlara göre konulan klinik tanıdır.

60 cm H2O'dan küçük ALPP, intrinsik sfinkter yetmezliğini belirtirken, 90 cm H2O'dan büyük ALPP, intrinsik sfinkter yetmezliğinin çok az olduğunu veya olmadığını gösterir.

ALPP, üretral kateterin varlığından veya boyutundan da etkilenebilir. SUI'li kadınlarda kateter ne kadar büyükse, ALPP'nin o kadar düşük olduğu gösterilmiştir. ALPP, rektal (vajinal veya stomal) bir kateter aracılığıyla karın basıncını değerlendirerek üretral kateter olmadan da ölçülebilir. SÜİ'si olan kadınların %15'inde ve prostatektomi sonrası SÜİ'si olan erkeklerin %35'inde sadece üretral kateter çıkarıldığında ALPP gösterilmiştir.

Kadınların çoğu normalde Pdet'te neredeyse hiç yükselme olmadan işemektedir. Ürodinami sırasında hastada USI veya öksürüğe bağlı DOI (detrüsor aşırı aktivitesine bağlı inkontinans) olup olmadığından emin olunamıyorsa, mesaneyi yatar pozisyondayken doldurmak faydalı olabilir, bu durumda DO oluşma olasılığı daha düşüktür. Hasta öksürerek kaçırmıyorsa, bu sade-



Şekil 2. Abdominal kaçak noktası basınç ölçümü. Progresif valsalva manevralarının sonuncusunda 109 cm H2O'da (ok) kaçak gösteriliyor. Pdet'te artış yok.

ce DOI'si olduğunu gösterir. DO olmadan uzanırken kaçırıyorsa, hastada USI vardır ve bu nedenle DOI ve USI, yani mikst, ürodinamik olarak kanıtlanmış UI vardır. Ürodinami yapıldıktan ve tanı doğrulandıktan sonra invaziv cerrahi tedavi önerilebilir.

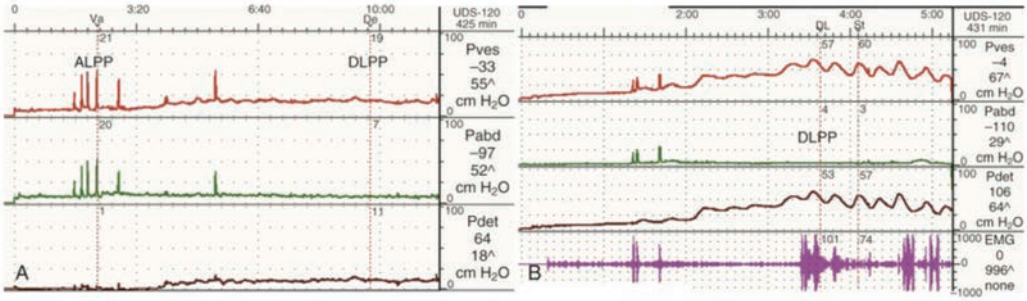
Detrusor kaçak noktası basıncı (DLPP)

Detrusor kontraksiyonu veya artmış abdominal basınç olmadan idrar kaçağının meydana geldiği en düşük detrüsor basıncıdır. Üretral direnç ne kadar yüksek olursa, DLPP o kadar yüksek olur. Kötü kompliyanslı bir mesanede, eğer çıkış direnci düşükse, inkontinansın nispeten düşük veya güvenli bir basınçta gerçekleşeceği düşünülebilir. Ancak, çıkış direnci yüksekse, mesane dolduğunda mesanedeki basınç artmaya devam edecektir. Potansiyel olarak daha az inkontinans vardır, ancak sonunda basınç üst üriner sisteme iletilir.

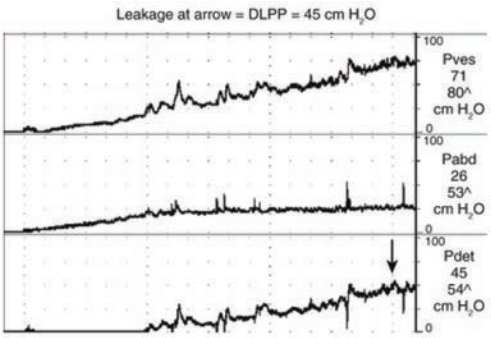
DLPP arttıkça, intravezikal basınç böbreklere transfer edildiğinden üst üriner sistemin hasar ihtimali artar. Bu değer net olarak tanılanmamış olsa da, 40 cm H2O'nun üstünde riskin arttığı gösterilmiştir.

Bozulmuş Kompliyans

Kompliyans, mesane hacmindeki değişiklikler ile detrüsor basıncındaki (Δ hacim/Δ basınç) değişiklikler arasındaki ilişkidir ve mL/cm H2O olarak ölçülür. ICS iki standart nokta önerir: mesane dolumunun başlangıcındaki pdet (genellikle sıfır) ve sistometrik kapasitedeki pdet veya önemli kaçırmaya neden olan herhangi bir detrüsor kontraksiyonunun başlangıcından önceki pdet. mL/cm H2O cinsinden normal kompliyansın ne olduğunu kesin olarak tanımlamak zordur. Ortalama değerleri 46 ila 124 mL/cm H2O arasındadır.



Şekil 3. Çıkış direnci, kompliyansın bozulmasına neden olur. Aynı nörolojik sorunu ve semptomları olan ancak farklı bulguları olan iki çocuğun ürodinami'si. (A) Kateterizasyonlar arasında idrarını tutamayan spina bifidalı genç bir çocuğun ürodinamisi. Çalışma, zayıf çıkım direncine ve stres inkontinansa (ALPP gösterilmiştir) ve düşük DLPP'ye sahip, düşük basınçlı bir sistem göstermektedir. Üst üriner sistem korunuyor. (B) Kateterizasyonlar arasında idrarını tutamayan spina bifidalı genç bir kızın ürodinamisi. Çalışma, güçlü çıkım direncine ve yüksek DLPP'ye sahip yüksek basınçlı bir sistemi göstermektedir. Stres inkontinansı yok ve üst üriner sistem risk altında. Bu iki durumdaki fark, çıkım direncindeki farkın neden olduğu depolama basınçlarındaki farktır.



Şekil 4. Bozulmuş kompliyans. Mesane doldurma ile pves (ve pdet) artışı mevcut. Dolum sonundaki pdet yaklaşık 45 cm H2O'dur ki bu potansiyel olarak tehlikeli bir durumdur. Bu durumda mesane 300 mL hacme kadar dolduruldu, bu nedenle kompliyans 6.67 mL/cm H2O'dur. Ok, detrüsor kaçak noktası basıncı (DLPP) olan inkontinansın gösterildiği noktadır.

2.2.Üretral basınç profili

Üretral basınç profilometrisi (UPP) yöntemi, içinden sıvının sürekli olarak infüze edildiği lateral açıklıklara sahip küçük kateterler kullanılarak yapılır. Kateter üretra boyunca yavaşça geri çekilirken eşzamanlı mesane ve üretral basınç ölçülür. Üretral basınç, kapalı bir üretrayı açmak için gereken sıvı basıncı olarak tanımlanır. Ölçüler yalnızca üretranın genişleyebildiği ve dolayısıyla mükemmel bir sızdırmazlık oluşturabildiği durumlarda kaydedilir.

Üretral kapanma basıncı (UCP) profili, üretral basınçtan intravezikal basıncın çıkarılmasıyla elde edilir. Maksimum üretral basınç (MUP), UPP boyunca ölçülen en yüksek basınçtır. Maksimum üretral kapanma basıncı (MUCP), üretral basınç ile intravezikal basınç arasındaki maksimum farktır.

Fonksiyonel profil uzunluğu, kadınlarda üretra basıncının intravezikal basıncı aştığı üretranın uzunluğudur. Kontinan kadınların çoğunda fonksiyonel üretra uzunluğu yaklaşık 3 cm ve MUCP 40-60 cm H2O'dur. MUCP, intrinsik sfinkter yetmezliğini tanımlamak için de kullanılmıştır. Preoperatif MUCP'nin 20 cm H2O'dan düşük olması SUI cerrahisinde başarıyı azaltır. MUCP her zaman inkontinansın ciddiyetinin göstergesi değildir. Örneğin, MUCP'si 38 cm H2O olan idrarını tutamayan bir hastanın üretrası ile aynı MUCP'ye sahip kontinental bir kadının üretrası arasında fark vardır.

2002 yılında, ICS standardizasyon alt komitesi üretral basınç ölçümünün klinik faydasının belirsiz olduğu sonucuna varmıştır.

2.3.Basınç-Akım Çalışması (BAÇ)

Mesanenin boşalması sırasında mesane içi basıncı ile idrar akım hızı arasındaki durumun değerlendirmesidir. Detrüsor kontraksiyonu esansında üretral çıkım gücü arasında bilgi verir. BAÇ'ın en yaygın kullanım alanı, erkeklerde mesane çıkım tıkanıklığının varlığının araştırılmasıdır. Genel olarak BAÇ ;

- Düsük (veya normal) detrüsor basıncı ve yüksek (veya normal) akım hızı (normal, obstrüksiyonsuz işeme)
- Yüksek detrüsor basıncı ve düsük (veya normal) idrar akım hızı (obstrükte durum)
- Düsük idrar akımıyla birlikte düsük kontraksiyon basıncı (yetersiz kontraktilite) şeklinde bilgiler vererek obstrüksiyon varlığı araştırılırken kullanılır.

2.4. Elektromiyogram (EMG)

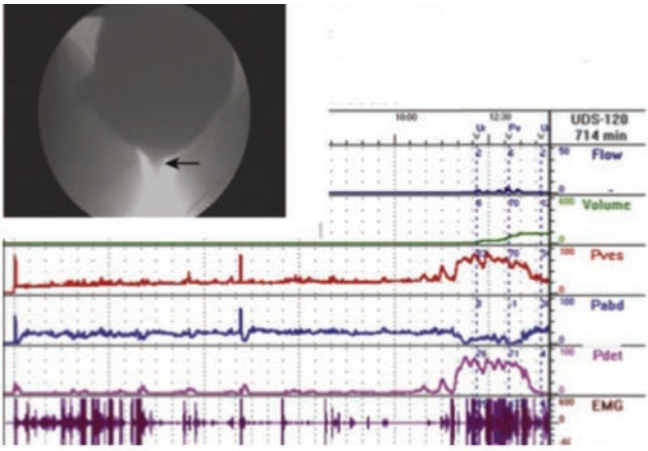
Üretral ve anal sfinkterlerin çizgili kasları ve perine kaslarının depolarizasyonu ile üretilen elektronik potansiyellerin yüzey elektrotlar veya iğne elektrotları kullanılarak ölçülmesidir. İğne elektrotları daha güvenilir sonuçlar vermesine rağmen, hastada neden olduğu rahatsızlık hissi ve teknik için tecrübe gerektirmesi sebebiyle sıklıkla yüzey elektrotları kullanılmaktadır. EMG aktivitesi hem doldurma hem de boşaltma sırasında ölçülür. ICS standardı artık uygun bir referansla perineal yüzey üzerinde iki cilt yüzeyi elektrotu olarak belirtilmektedir (20). EMG ayrıca vajinal prob ve anal prob ile de elde edilebilir.

2.5. Videoürodinami

Fizik muayenede görülemeyen idrar kaçağının ortaya çıkarılmasında faydalıdır. İstenen fonksiyon ve anatomiyi değerlendirmek için hastanın uygun şekilde konumlandırılması önemlidir. Örneğin, erkeklerde ve kadınlarda SUI en iyi ayakta durma pozisyonunda değerlendirilir. Floroskopi süresinin her zaman sınırlı olması ve SÜİ'yi göstermek için provakatif manevralar sırasında, bozulmuş kompliyans veya istemsiz kasılmalarla ilişkili basınç artışları sırasında çekilmesi önerilir.

2.6.Ambulatuvar (ayaktan) ürodinami

Ayaktan ürodinamik çalışmalar, alt üriner sistemin, doğal dolumu kullanan ve hastanın günlük aktivitelerini yeniden üreten fonksiyonel bir testitir. Geleneksel laboratuvar, ürodinami'nin sonuçsuz kaldığı durumlarda alt üriner sistem semptomlarını ve işlev bozukluğunu araştırmak için ikinci basamak bir araç olarak düşünülebilir.
Hastalara semptomları nasıl doğru bir şekilde kaydedecekleri, kateter yer değiştirmesini ve donanım arızasını nasıl tespit edecekleri konusunda talimat verildi. Transüretral olarak ve abdominal basıncı kaydetmek için transrektal olarak yerleştirilir. Bu kateterler hastaya sıkıca sabitlenir ve taşınabilir bir kayıt cihazına bağlanır. Bazı sistemler, emici elektronik (kapasitans değişimi) bir ped kullanarak, idrar kaçağını objektif olarak

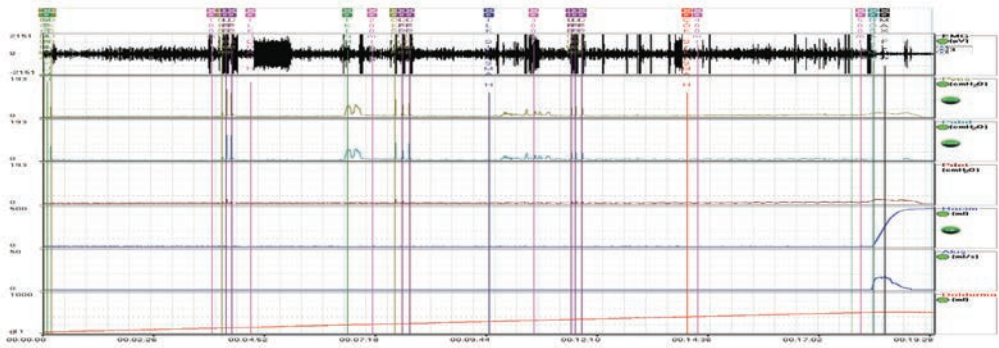


Şekil 5. Disfonkisyonel işeme. Urgency inkontinansı olan, tam boşalmayan ve nörolojik hastalığı olmayan 23 yaşında bir kadının ürodinamisi. İşemeden hemen önce bir istemsiz detüsör kasılması vardır. İşeme ile artan EMG aktivitesi vardır. İşeme sırasında çekilen floroskopik resim, eksternal sfinkterde tıkanıklık seviyesi ile karakteristik "dönen üretra". Yüksek basınçlı, düşük akışlı işeme de obstrüksiyonun karakteristiğidir.

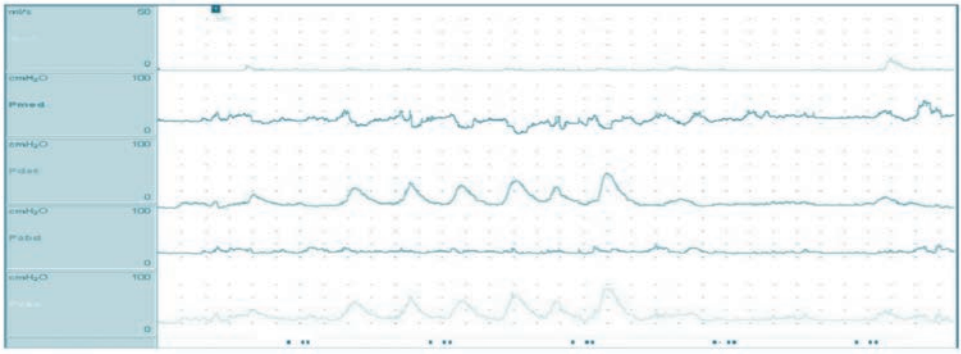
ölçmek için kullanılabilen üçüncü bir kanal içerir. Bu, idrar kaçağının detrüsor aktivitesi ile ilişkisi hakkında doğru verilerin elde edilmesini sağlar. Çalışmanın uzunluğuna bağlı olarak zaman alıcı bir süreçtir. Ambulatuvar çalışma, semptomları yeniden üretecek şekilde tasarlanmalıdır. Stres inkontinansı olan hastalarda, zıplama, çömelme, öksürme gibi egzersiz protokolleri yapılabilir ve kaydedilebilir. Urgecy inkontinanstan şikayet eden hastalarda ani idrara çıkma hissi cihaza kaydedilerek değerlendirilir.

Diğer bir sınırlama, ayaktan ürodinami sırasındaki inkontinans ölçüsünün sadece hasta tarafından kontrol edilen olay belirtecine dayanmasıdır. Üriner inkontinans şikayeti olan hastaların %85'inin saptanabilir bir kaçırması olduğu gösterilmiştir. Normal CMG'si olan 74 kadının %77'sinde ambulatuvar ürodinami ile inkontinans gösterilmiştir.

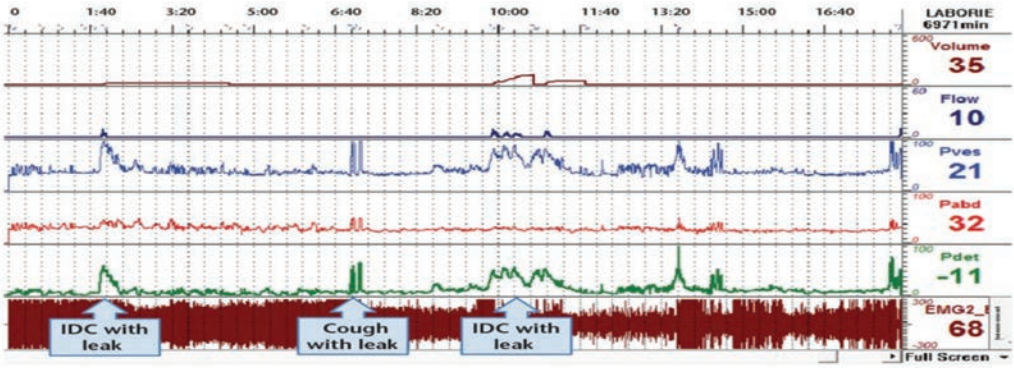
ÖRNEKLER:



Örnek 1: Stress inkontinans ürodinamisi. İşlem öncesi PMR:0 ML, Dolum hızı30 ml/dk Dolum fazı: İlk dolum hissi: 123ml, Ilk iseme hissi: 270ml, şiddetli işeme hissi: 392 ml, Sistometrik kapasite: 506 ml, Kompliyans: 69 ml/cmH2O, VLPP: 108 ml hacimde Pves 166 cmH2O ile Detrüsör normoaktif, kompliyans normal ürodinamik stres inkontinans saptandı. (Pratik ürodinami, Gürbüz C, Coşkun B, 2017)



Örnek 2: Şiddetli refrakter urge inkontinansı olan hasta ürodinamisi; eşlik eden inkontinans ile üretral ve mesane instabilitesi.



Örnek 3: Bu, mikst üriner inkontinansı olan bir kadının ürodinamik izleme örneğidir. Klinik olarak, ani sıkışma ile ilişkili kaçırmanın yanı sıra aktivite ile kaçırması olan hasta örneği

KAYNAKLAR

1. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al; International Urogynecological Association; International Continence Society. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Neurourol Urodyn. 2010;29(1):4-20.
2. Minassian VA, Stewart WF, Wood GC. Urinary incontinence in women: variation in prevalence estimates and risk factors. Obstet Gynecol. 2008 Feb;111(2 Pt 1):324-31.
3. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Am J Obstet Gynecol. 2002 Jul;187(1):116-26.
4. Hashim H, Abrams P. Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity? J Urol. 2006 Jan;175(1):191-4; discussion 194-5.
5. Toozs-Hobson P, Freeman R, Barber M, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/ International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for reporting outcomes of surgical procedures for pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J. 2012 May;23(5):527-35.
6. Ballert KN, Biggs GY, Isenalumhe A Jr, Rosenblum N, Nitti VW. Managing the urethra at transvaginal pelvic organ prolapse repair: a urodynamic approach. J Urol. 2009 Feb;181(2):679-84.
7. Summitt RL Jr, Stovall TG, Bent AE, Ostergard DR. Urinary incontinence: correlation of history and brief office evaluation with multichannel urodynamic testing. Am J Obstet Gynecol. 1992 Jun;166(6 Pt 1):1835-40.
8. Martin JL, Williams KS, Sutton AJ, Abrams KR, Assassa RP. Systematic review and meta-analysis of methods of diagnostic assessment for urinary incontinence. Neurourol Urodyn. 2006;25(7):674-83.
9. Kobashi KC, Albo ME, Dmochowski RR, et al. Surgical Treatment of Female Stress Urinary Incontinence: AUA/SUFU Guideline. J Urol. 2017 Oct;198(4):875-83.
10. Haylen BT, Maher CF, Barber MD,et al. An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic organ prolapse (POP). Int Urogynecol J. 2016 Feb;27(2):165-94.
11. Tamanini JTN, Pallone LV, Sartori MGF, et al. A populational-based survey on the prevalence, incidence, and risk factors of urinary incontinence in older adults-results from the "SABE STUDY". Neurourol Urodyn. 2018 Jan;37(1):466-77.
12. Roovers JP, Oelke M. Clinical relevance of urodynamic investigation tests prior to surgical correction of genital prolapse: a literature review. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2007 Apr;18(4):455-60.
13. Abrams P, Chapple C, Khoury S, Roehrborn C, de la Rosette J. International Scientific Committee. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. J Urol. 2009 Apr;181(4):1779-87.
14. Dylewski DA, Jamison MG, Borawski KM, Sherman ND, Amundsen CL, Webster GD. A statistical comparison of pad numbers versus pad weights in the quantification of urinary incontinence. Neurourol Urodyn. 2007;26(1):3-7.

15. Asimakopoulos AD, De Nunzio C, Kocjancic E, Tubaro A, Rosier PF, Finazzi-Agrò E. Measurement of post-void residual urine. Neurourol Urodyn. 2016 Jan;35(1):55-7.
16. Rosier PFWM, Schaefer W, Lose G, et al. International Continence Society Good Urodynamic Practices and Terms 2016: Urodynamics, uroflowmetry, cystometry, and pressure-flow study. Neurourol Urodyn. 2017 Jun;36(5):1243-60.
17. Nitti, V. W., and A. J. Combs. "Urodynamics: when, why and how." *Practical urodynamics* (1998): 15-22.
18. Patel AK, Chapple CR. Urodynamics in the management of female stress incontinence--which test and when? Curr Opin Urol. 2008 Jul;18(4):359-64.
19. Zimmern P, Kobashi K, Lemack G. Outcome measure for stress urinary incontinence treatment (OMIT): results of two society of urodynamics and female urology (SUFU) surveys. Neurourol Urodyn. 2010 Jun;29(5):715-8.
20. Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, et al; American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. J Urol. 2012 Dec;188(6 Suppl):2455-63.
21. Syan R, Brucker BM. Guideline of guidelines: urinary incontinence. BJU Int. 2016 Jan;117(1):20-33.
22. Nager CW, Brubaker L, Litman HJ, Zyczynski HM, et al; Urinary Incontinence Treatment Network. A randomized trial of urodynamic testing before stress-incontinence surgery. N Engl J Med. 2012 May 24;366(21):1987-97.
23. Anger JT, Rodríguez LV, Wang Q, Pashos CL, Litwin MS. The role of preoperative testing on outcomes after sling surgery for stress urinary incontinence. J Urol. 2007 Oct;178(4 Pt 1):1364-8.
24. Faerber GJ, Vashi AR. Variations in Valsalva leak point pressure with increasing vesical volume. J Urol. 1998 Jun;159(6):1909-11.
25. Rosier PFWM, Kuo HC, De Gennaro M,et al. International Consultation on Incontinence 2016; Executive summary: Urodynamic testing. Neurourol Urodyn. 2019 Feb;38(2):545-52.
26. Huckabay C, Twiss C, Berger A, Nitti VW. A urodynamics protocol to optimally assess men with postprostatectomy incontinence. Neurourol Urodyn. 2005;24(7):622-6.
27. Türker P, Kilic G, Tarcan T. The presence of transurethral cystometry catheter and type of stress test affect the measurement of abdominal leak point pressure (ALPP) in women with stress urinary incontinence (SUI). Neurourol Urodyn. 2010 Apr;29(4):536-9.
28. Tarcan T, Sekerci CA, Akbal C, et al. Is 40 cm H_2O detrusor leak point pressure cut-off reliable for upper urinary tract protection in children with myelodysplasia? Neurourol Urodyn. 2017 Mar;36(3):759-63.
29. Gajewski JB, Schurch B, Hamid R, et al. An International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult neurogenic lower urinary tract dysfunction (ANLUTD). Neurourol Urodyn. 2018 Mar;37(3):1152-61.
30. Lose G, Griffiths D, Hosker G, Kulseng-Hanssen S, Perucchini D, Schäfer W, Thind P, Versi E; Standardization Sub-Committee, International Continence Society. Standardisation of urethral pressure measurement: report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn. 2002;21(3):258-60.
31. Digesu GA, Gargasole C, Hendricken C, et al. ICS teaching module: Ambulatory urodynamic monitoring. Neurourol Urodyn. 2017 Feb;36(2):364-7.
32. Gürbüz MC. İnkontinans ve Ürodinami. Üriner inkontinansta tanı ve tedavi (Editörler: Onur R, Bayrak Ö), Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2015;173-81.
33. Liss MA, Osann K, Canvasser N, et al. Continence definition after radical prostatectomy using urinary quality of life: evaluation of patient reported validated questionnaires. J Urol. 2010 Apr;183(4):1464-8.
34. Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, Weiss JP, Verhaaren M. The pathophysiology of post-radical prostatectomy incontinence: a clinical and video urodynamic study. J Urol. 2000 Jun;163(6):1767-70.
35. Tuygun C, Imamoglu A, Keyik B, Alisir I, Yorubulut M. Significance of fibrosis around and/or at external urinary sphincter on pelvic magnetic resonance imaging in patients with postprostatectomy incontinence. Urology. 2006 Dec;68(6):1308-12.
36. Porena M, Mearini E, Mearini L, Vianello A, Giannantoni A. Voiding dysfunction after radical retropubic prostatectomy: more than external urethral sphincter deficiency. Eur Urol. 2007 Jul;52(1):38-45.
37. Çulpan M, Gürbüz C. Sistometride stres üriner inkontinans. Pratik Ürodinami. (Editörler: Gürbüz C, Coşkun B.), Nobel Kitapevi, İstanbul, 2017;94-5.

Aşırı Aktif Mesane

Abdullah İLKTAÇ, Senad KALKAN

33 Bölüm

GİRİŞ VE TANIM

Aşırı aktif mesane (AAM), Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından 'idrar yolu enfeksiyonu veya başka belirgin bir patolojinin yokluğunda, genellikle sık idrara çıkma ve noktürinin eşlik ettiği, beraberinde sıkışma tipi idrar kaçırma (İK) olan ya da olmayan ani idrara sıkışma hissi' olarak tanımlanmıştır. AAM bir hastalık değil, çeşitli mesane depolama semptomlarının bir araya gelmesi ile oluşan bir 'sendrom'dur. Tanımından da anlaşılacağı gibi AAM dört ana semptomu içerir: Ani sıkışma hissi, sık idrara çıkma, noktüri ve ani sıkışma tipi İK. Temel semptom ani sıkışma hissidir (urgency) ve ICS tarafından 'ertelenmesi zor, ani, zorlayıcı idrar yapma isteği' olarak tanımlanmıştır. Sık idrara çıkma gün içinde yediden fazla idrara çıkma, noktüri ise idrar yapma ihtiyacı nedeniyle uykunun bir veya daha fazla kez bölünmesi olarak tanımlanır. Ani sıkışma tipi İK, ani sıkışma sonrası oluşan istem dışı idrar kaçırmadır. AAM'nin tüm semptomları hayat kalitesini etkiler ancak yapılan çalışmalar en negatif etkiyi ani sıkışma ve ani sıkışma tarzında İK'nın yaptığını göstermiştir.

EPİDEMİYOLOJİ

Avrupa genelinde yapılan bir çalışmada, AAM prevalansı kadınlarda %12.8 erkeklerde %10.8 olmak üzere toplamda %11.8 olarak tespit edilmiştir. AAM'nin kadınlarda erkeklere göre 1.5-2 kat daha fazla görüldüğü ve ani sıkışma tipi İK oranının kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde 1555 kişi ile yapılan bir prevalans çalışmasında ise AAM'nin erkeklerde %20, kadınlarda %35.7, toplamda ise %29.3 oranında görüldüğü saptanmıştır. Sadece üreme çağındaki kadınları içeren bir başka çalışmada ise AAM prevalansı %20.7 olarak tespit edilmiştir. AAM semptomlarının görülme sıklıkları yaş ile birlikte artmaktadır.

AAM semptomları zaman içinde dalgalanmalar şeklinde artıp azalır. Vakaların bir kısmı (%37-39) zaman içinde düzelir, ancak hastaların çoğunda yıllarca semptomlar görülür. AAM bireylerin yaşam

kalitesini önemli ölçüde etkiler. AAM'si olan kadınların, olmayanlara göre, uyku bozukluğu, azalmış benlik saygısı, azalmış cinsellik ve genel olarak bozulmuş sağlık hissi bildirme oranları önemli ölçüde daha yüksektir. Eşlik eden İK'sı olan bireyler, idrar kaçırması olmayanlara göre daha fazla zorluk yaşamaktadır. Üriner semptomlara bağlı kaçırılan iş günü ve işsizlik oranları, AAM hastalarında diğer bireylere göre anlamlı olarak daha yüksektir. AAM'nin sağlık sistemine olan maliyeti sadece tanı ve tedavi masraflarına indirgenemez. Ped, bez, çamaşır maliyetleri gibi idrar kaçırma nedeniyle oluşan günlük rutin bakım maliyetleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Genel olarak bakıldığı zaman doğrudan ve dolaylı (üretkenlik kaybı) maliyetler dahil edildiğinde, toplam maliyetin Amerika Birleşik Devletleri'nde 2007 yılında yaklaşık 65.9 milyar dolar iken, bu rakamın 2020 yılında 82.6 milyar dolara yükseldiği düşünülmektedir.

PATOFİZYOLOJİ

AAM'nin çok faktörlü bir patofizyolojisi olduğu düşünülmektedir. Tarihsel olarak, detrüsor aşırı aktivitesinin (DAA) AAM'nin olmazsa olmaz bir parçası olduğu düşünülmüştür. Ancak günümüzde DAA, artık AAM'nin işlevsel yönünü tanımlamakta kullanılmamakta; bu ürodinamik bulguya daha az vurgu yapılmaktadır. Bunun nedenleri kısmen klinik kullanımdaki eksikliği ve kısmen de ani idrara sıkışma semptomuna dayalı AAM tanımının daha geniş kabul görmesidir. Gerçekten de DAA'li tüm hastaların sadece yaklaşık yarısı ani sıkışma yaşarken, ani sıkışma şikayeti olan hastaların %44 ile %69'unda ürodinami sırasında DAA tespit edilmiştir. Günümüzde AAM patogenezinde ürotelyum, subürotelyum ve merkezi sinir sistemi ile ilişkili alternatif mekanizmaların varlığı üzerinde durulmaktadır. AAM semptom kompleksine 'mesane afferent sinyal' yolağının neden olduğu ve bahsedilen mekanizmaların mesane afferent yolağına farklı seviyelerde etki ederek AAM'ye neden oldukları düşünülmektedir. AAM patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuda çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür.

1. Ürotelyal Hipotez: Mesane ürotelyumu kaynaklı ani sıkışma.

Ürotelyal hücreler mekanik ve kimyasal uyaranlara çeşitli reseptörler aracılığı ile reaksiyon gösterip yakındaki afferent sinirleri uyarabilir. AAM'de ürotelyumun tanımlanamayan lokal uyaranlara bağlı olarak aktive olduğu ve afferent sinir sinyalizasyonunu normal üstü bir şekilde tetiklediği düşünülmektedir. Bu artmış aktivitenin afferent uyarıyı artırdığı ve ani sıkışma hissi oluşumu ile işeme refleksi aktivasyonuna neden olduğu öne sürülmektedir.

2. Myogenik Hipotez: Detrüsor kaynaklı ani sıkışma.

Miyogenik hipotez, mesane düz kasının spontan uyarılması ve bu aktivitenin mesane duvarının önemli bir bölümünü etkileyerek hızlıca yayılması sonucu aşırı aktif detrüsor kasılması oluştuğunu öne sürer. DAA'si olan hastalardan alınan kas hücrelerinin uyarılabilirliğinin artmış olduğu ve

uyaranlara aşırı yanıt verdiği görülmüştür. Ayrıca, Drake ve ark. afferent sinirler tarafından algılanan fizyolojik ve normalde lokalize kalan mikrohareketlerin (micromotions); AAM'de senkronize olup yayılarak aktif, istemsiz detrüsor kasılmasına neden olduğunu ortaya koymuşlardır.

3. Nörojenik Hipotez: Beyin ve beyinsapı kaynaklı ani sıkışma.

Mesaneden gelen artmış afferent aktiviteye ek olarak, normal afferent sinyallerin anormal olarak yorumlanması da AAM patofizyolojisinde rol oynar. Merkezi sinir sistemi (MSS), gereksiz ve/veya bilinçsiz mesane uyarılarını bastırmak ve afferent sinyalleri hafifletmekten sorumludur. MSS, hastalık veya işlev bozukluğu nedeniyle bu sinyalleri uygun şekilde değiştiremezse, normalde hissedilmemesi gereken bu mesane uyarıları ani sıkışma olarak algılanabilir. MSS'yi etkileyen hastalıklar mesane üzerindeki inhibisyonu bozarak AAM semptomlarının oluşmasına neden olabilir.

ETİYOLOJİ

AAM semptomları ile başvuran çoğu hastada altta yatan neden bulunamaz. Çok sayıda nörolojik hastalık AAM semptomları ile ilişkili olmasına rağmen, bu sendromla başvuran kadınların çoğu nörolojik olarak sağlamdır. Yaş önemli bir faktördür ve yaşla birlikte AAM prevalansının arttığı bilinmektedir. AAM hem erkeklerde hem kadınlarda görülür ancak neredeyse tüm çalışmalar genç kadınlarda AAM prevalansının daha fazla olduğunu ve sıkışma tarzı İK'nın kadınlarda daha yüksek oranlarda izlendiğini bildirmiştir. Mesane çıkım tıkanıklığının (MÇT), DAA ve AAM'de bir etiyolojik faktör olabileceği uzun zamandır düşünülmektedir. Kadınlarda, önceki idrar kaçırma ameliyatından kaynaklanan mesane çıkış direnci artışı, irritatif semptomlara ve sıkışma tipi İK'ya neden olabilir. MÇT erkeklerde daha fazla görülmesine rağmen, AAM'nin kadınlarda daha fazla izlenmesi, MÇT'nın ilişkili bir faktör olmasına rağmen etiyolojiyi tam açıklamadığını ortaya koymaktadır. Aşırı aktif mesanesi olan kişilerin daha yüksek düzeyde depresyon, kaygı ve utanç duyma eğiliminde oldukları bilinmektedir. AAM'de ki ırksal/etnik farklılıklara ilişkin epidemiyolojik veriler, arada bir ilişkili olabileceğini düşündürse de kesin olarak kanıtlanmış bir veri yoktur.

KLİNİK DEĞERLENDİRME

İlk Değerlendirme

AAM karakteristik alt üriner sistem semptomlarının varlığı ile konulan bir tanıdır. Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ve Avrupa Üroloji Derneği (EAU) yayınladıkları kılavuzlarda detaylı bir hikaye, fizik muayene ve tam idrar tahlilinin ilk değerlendirme için yeterli olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bazı hastalarda, AAM tanısını doğrulamak, diğer bozuklukları dışlamak ve tedavi planını tam olarak uygulamak için ek tetkik ve değerlendirmeler gerekli olabilir.

Hikaye

Detaylı bir hikaye alımı AAM değerlendirmesinin ilk adımıdır. AAM semptoma dayalı bir tanıdır ve en önemli semptom

karşı konulması zor idrar yapma isteğidir. Bununla beraber sık idrara gitme ve noktüri de eşlik eden diğer semptomlardır. Bazı hastalarda sıkışma tipi İK da bu semptomlara eşlik eder. Her bir semptomun sıklığı ve şiddeti, diğer depolama ve boşaltım semptomları, dizüri, hematüri varlığı detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. Semptomların şiddeti, kullanılan ped sayısı ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi Türkçeye valide edilmiş anketlerin kullanımı ile değerlendirilebilir. İnkontinans etki sorgulaması (Incontinence Impact Questionnaire-Short form-IIQ-7), Urogenital Distress Inventory (UDI-6), OAB-V8 (Overactive bladder questionnaire) gibi Türkçeye valide edilmiş kullanabilecek formlar mevcuttur. Semptomların süresi, günlük toplam sıvı alımı miktarı, gazlı içecek, kafein ve alkol tüketimi ve diüretik gibi ilaçların kullanımı da detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. Ek pelvik taban semptomlarının (örneğin, bağırsak disfonksiyonu, pelvik organ prolapsusu) varlığı da araştırılmalıdır. Ayrıntılı bir özgeçmiş sorgulaması yapılması önemlidir. Altta yatan bir nörolojik hastalık (örneğin, multipl skleroz) olup olmadığı özellikle incelenmelidir. Ayrıca idrar yakınmaları ile ilişkili olabilecek endokrin hastalık (diabetes mellitus ve diabetes insipidus), geçirilmiş pelvik cerrahiler, malignite ve radyoterapi hikayesi sorgulanmalıdır. Önceki pelvik cerrahilerle ilgili olarak, kadınlarda geçirilmiş inkontinans cerrahisi veya diğer pelvik organ prolapsusu ameliyatlarının olup olmadığına özellikle dikkat edilmelidir. Erkeklerde prostat, mesane ve üretra cerrahilerinin varlığı sorgulanmalıdır.

FİZİK MUAYENE

Fizik muayene AAM semptomu olan hastaların değerlendirilmesinin önemli bir parçasıdır. Genişlemiş bir mesaneyi saptamak için batın muayenesini ve kadınlarda vajina veya erkeklerde prostatın dijital muayenesini içermelidir. Kadınlarda perine muayenesi yapılarak östrojen durumu değerlendirmeli, pelvik taban kaslarının fonksiyonu ve ilişkili herhangi bir pelvik organ prolapsusu varlığı dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Temel bir nörolojik muayene yapılmalı ve hastanın kognitif fonksiyonu değerlendirilmelidir.

LABORATUVAR

AAM hastalarında ilk yapılması gereken test idrar analizidir. Klinik tablo veya idrar tahliline göre enfeksiyondan şüpheleniliyorsa idrar kültürü alınmalıdır. Serum kreatinin ve üre ölçümü ile böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi rutin olarak endike değildir ancak mümkünse yapılmalıdır. Serum glikoz düzeyi yüksek olan hastalarda poliuri ve polidipsiye bağlı AAM semptomları görülebilir ve kan şekeri regülasyonundan sonra bu şikayetler geriler, bu sebeple açlık kan şekeri ölçümü özellikle idrar tahlilinde glikoz saptanan hastalara önerilmelidir.

REZİDÜ İDRAR ÖLÇÜMÜ

Hem kadın hem de erkek hastalarda, işeme sonrası rezidü idrar (PMR) ölçümü yapılmalıdır. PMR miktarının fazla olması ileri derecede obstrüksiyon, nörojen mesane ve ileri derecede sistosel gibi durumlarda gö-

rülebilir. PMR değeri için konsensüs sağlanmış kesin bir sınır olmasa da 100 ml'den fazla olmasının anlamlı olduğu ileri sürülmüştür (31). Güncel EAU kılavuzu alt üriner sistem semptomları olan hastalarda ilk değerlendirmede ultrasonografi ile PMR ölçülmesini önermektedir.

MESANE GÜNLÜĞÜ

İdrara çıkma sıklığının ve AAM semptomlarının şiddetinin ölçümü hastanın değerlendirilmesi ve tedavisi için önemli yardım sağlar. Kişinin kendi bildirimleri subjektif olabilir. Mesane günlüğü bu değerlendirmenin mümkün olduğunca objektif olmasını sağlar. Mesane günlüğünde hasta aldığı sıvı, çıkardığı idrar miktarı, varsa idrar kaçırma durumunu, nasıl idrar kaçırdığını saatleri ile beraber not eder. Tutulan mesane günlüğünün süresinin 3 ile 7 gün arasında olması önerilmektedir. Mesane günlüğüne bakıldığı zaman kişinin günün hangi saatlerinde ne sıklıkla idrara çıktığı, sıvı olarak neyi ne kadar tükettiği, ne kadar idrar yaptığı, ne kadar idrar kaçırdığı ve kaçırma tipi anlaşılır. Bu veriler hem tedavi için (yaşam tarzı değişiklikleri, sıvı alımının düzenlenmesi) hem de uygulanan tedavilere yanıtı değerlendirmek için takipte kullanılabilir.

İLERİ DEĞERLENDİRME

Komplike olmayan hastaların ilk değerlendirilmesinde, üriner sistem ultrasonografisinin, ürodinami ve sistoskopinin kullanılması önerilmemektedir. Sistoskopi veya görüntüleme yapma kararı, bu çalışmaları gerektiren semptomların veya idrar tahlili bulgularının (hematüri, striktür şüphesi) varlığında düşünülmelidir.

AAM ile ilişkili iki ana ürodinamik tanı DAA ve erken dolum hissidir. Ürodinami, DAA varlığının kesin olarak saptanmasında gereklidir, ancak ürodinamide DAA'nın saptanamaması, AAM tanısı konulmasına engel değildir. Kılavuzlar, bozulmuş kompliyans, DAA veya diğer ürodinamik anormalliklerin varlığının veya yokluğunun invaziv, geri dönüşü olmayan veya potansiyel olarak morbid bir tedaviyi uygulama veya uygulamama kararını etkileyecekse ürodinami yapılmasını önermektedir.

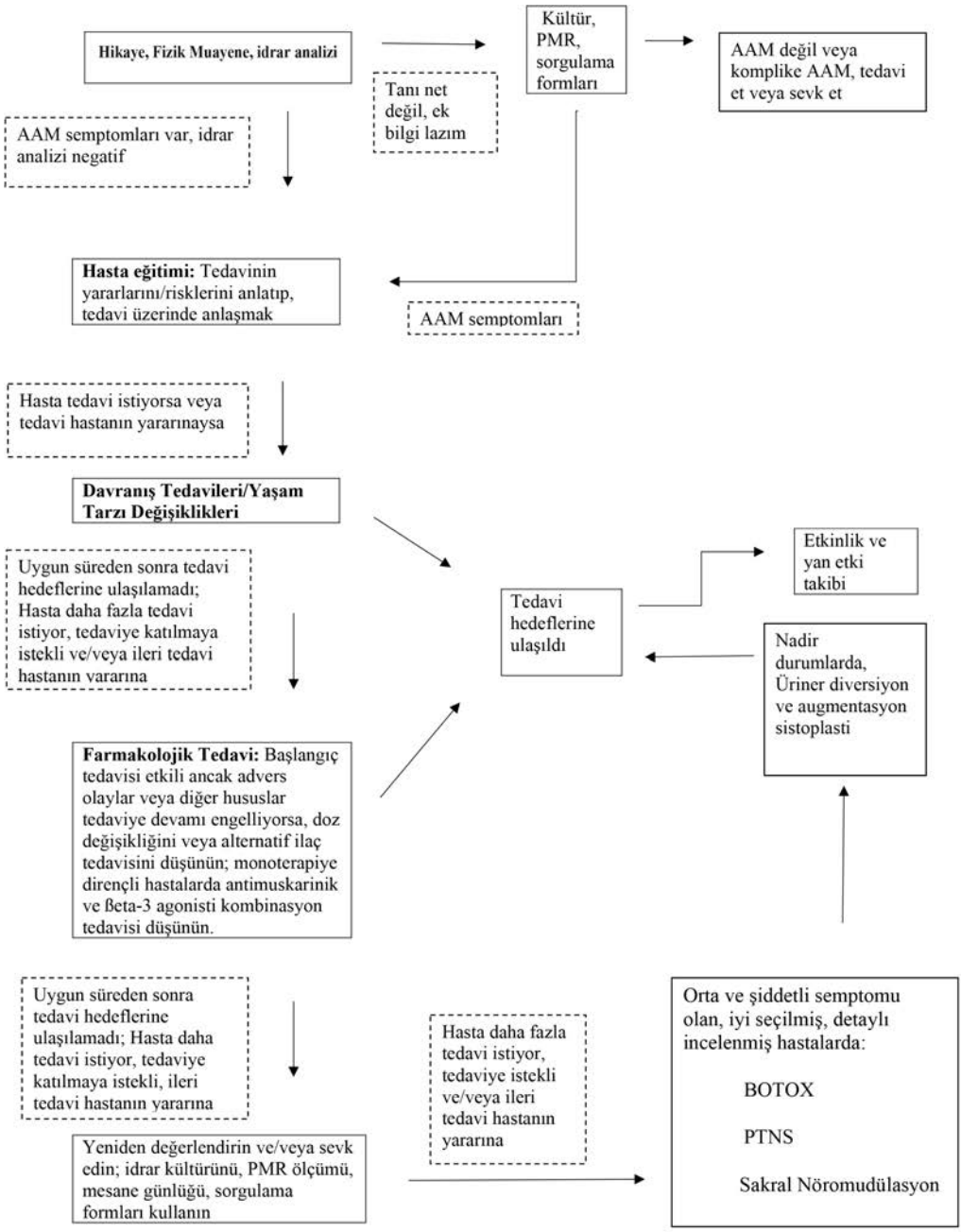
TEDAVİ

AAM hayat kalitesini önemli derecede etkileyebilir ancak sağkalım üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Bu durum göz önüne alınarak hastaya bir tedavi uygulanırken tedavinin faydaları, olabilecek yan etkilerle karşılaştırılmalı ve ona göre bir karar verilmelidir. AUA'nın AAM tanı ve tedavi algoritması, tablo 1'de gösterilmiştir.

1- İlk Basamak Tedavi

Klinik uygulamada, genellikle en düşük zarar riskini taşıdıkları için cerrahi olmayan tedavilerin ilk olarak önerilmesi uzun zamandır bir gelenek olmuştur. AAM mesane tedavisinde kullanılan bazı ilaçların yan etkileri ile ilgili son dönemde ortaya çıkan kaygılar konservatif tedavi yöntemlerini daha da öne çıkarmıştır. İlk basamak tedavi; hayat tarzı değişiklikleri, saatli işeme, pelvik taban egzersizleri ve mesane eğitimi gibi davranışsal tedavileri içerir. Bu tedavi grubu hem etkili olması, hem de tedaviyle

Tablo 1. Amerikan Üroloji Derneği AAM tanı ve tedavi algoritması.



Tablo 1. Amerikan Üroloji Derneği AAM tanı ve tedavi algoritması.

ilişkili risklerin çok az olması nedeniyle ilk basamak tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir.

A- Hayat Tarzı Değişiklikleri

1. Sıvı Alımı

AAM nedeniyle başvuran hastaların çoğu şikayetleri nedeniyle sıvı alımını zaten azaltmış durumdadır. Yeterli sıvı tüketen kişilerde sıvı alımında %25'lik bir azalması, AAM semptomlarında anlamlı bir azalmaya neden olabilir ve uygun kişilerde teşvik edilmelidir.

2. Kafein

Birçok içecek, özellikle kahve, çay ve kola kafein içerir. Kafein içeren içeceklerin azaltılmasının sık idrara çıkma ve ani sıkışma şikayetlerini azalttığı bilinmektedir ancak idrar kaçırmayı azalttığı yönünde kesin kanıt yoktur. Hastalara kafeinli içeceklerin semptomlar üzerindeki etkisi konusunda bilgi verilmeli ve bu tür içecekleri fazla tükettikleri halde sık idrara çıkma ve ani sıkışma şikayetlerinin devam edeceği anlatılmalıdır.

3. Kilo

Obezitenin alt üriner sistem semptomları ile olan ilişkisi birçok epidemiyolojik çalışma ile kanıtlanmıştır. Kilo kaybı, stres ve sıkışma tipi İK epizotlarını azaltır. Yapılan bir çalışmada obez kadınlarda 7.8 kg'lık kilo kaybının, sıkışma tarzı idrar kaçırmayı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azalttığı görülmüştür.

4. Sigara

Sigara kullanımı, genel bir sağlık problemidir ancak sigara ile ani sıkışma, sık idrara çıkma ve idrar kaçırma arasında çok zayıf bir ilişki mevcuttur. Sigarayı bırakmanın alt üriner sistem semptomlarını azaltacağı yönünde kanıtlanmış bir ilişki yoktur.

B. Davranışsal ve Fiziksel Tedaviler

1. Programlanmış İşeme ve Saatli İşeme

Programlı saatlik (prompted) işeme terimi, hastanın kendisinden çok ona bakmakla yükümlü olan kişinin (bakıcı veya aile bireyi) işemek için belli aralıklara hastaya tuvalete gitmesini hatırlatması anlamına gelir. Özellikle yaşlı ve bakıma muhtaç hastalarda kullanılır, amaç idrar kaçırmayı azaltmaktır. Yapılan çalışmalar programlı işemenin standart bakıma kıyasla kontinans üzerine daha olumlu bir etki yaptığını ortaya koymuştur. Zamanlı (timed) işeme, tuvalete gitmek için sabit, önceden belirlenmiş zaman aralıkları konulması olarak tanımlanır. Kişi uyanıkken belirlenen saatlerde (örneğin iki saatte bir) idrarı olsun veya olmasın tuvalete gider.

2. Mesane Eğitimi

Mesane eğitimi planlı bir işeme rejimi ile birlikte uygulanan bir hasta eğitim programıdır. Amaç işeme aralıklarını kademeli olarak artırmak, sık idrara çıkma gibi hatalı alışkanlık kalıplarını düzeltmek, mesane üzerindeki kontrolü sağlamak, mesane kapasitesini artırmak, idrar kaçırmayı azaltmak ve hastanın mesane fonksiyonunu kontrol etme konusundaki güvenini tekrar sağlamaktır. Mesane eğitiminde; hastaya,

idrar hissi geldiğinde en son tuvalete gidişinden bu yana 2 saati geçmemişse, idrarını tutması öğretilir. Hasta idrar hissi gelince oturup pelvik taban kaslarını kasar ve 2 dakika boyunca tuvalete gitmemeye çalışır. 2 dakika sonra mesane spazmının geçmesi ve idrar hissinin kaybolması beklenir. Mesane eğitimi hiçbir tedavi uygulamamayla karşılaştırıldığında sıkışma tipi İK'da anlamlı düzelme sağlamıştır.

3. Pelvik Taban Kas Egzersizleri

İlk kez Arnold Kegel tarafından levator ani kası ile ilgili bir kasılma programı uygulanarak tanımlanan pelvik taban kas egzersizleri, pelvik tabandaki kasları güçlendirmeyi hedefler. Pelvik taban kasları kasılınca ani sıkışma, detrüsor kasılması ve idrar kaçırma inhibe edilmiş olur.

4. Elektriksel Stimülasyon

Yüzeyel elektrotlarla elektrik stimülasyonu genellikle kasılmaları başlatamayan kadınlara pelvik taban kaslarını tanımlamaya yardımcı olmak için, AAM ve sıkışma tipi idrar kaçırması olan hastalarda ise detrüsor kasılmasını inhibe etmek amacıyla kullanılır.

5. Akupunktur

Yapılan bazı çalışmalar, akupunkturun AAM semptomlarını azaltmada bir etkisi olabileceğini bildirmektedir ancak bu çalışmaların kalitesi düşüktür.

6. Posterior Tibial Sinir Uyarımı

Posterior tibial sinirin elektriksel stimülasyonu, S2-S4 sakral sinir pleksus yoluyla sakral işeme merkezine elektriksel uyarılar iletir. Stimülasyon, ayak bileğinin medial yüzünün hemen üstüne yerleştirilen ince (34-G) bir iğne ile perkütan olarak yapılır. Tedavi tipik olarak haftada 30 dakikalık on iki hafta süren uygulamalardan oluşur. Güncel kılavuzlarda antikolinerjik ilaçlardan fayda görmemiş kadınlarda, AAM tedavisi için bir seçenek olarak düşünülmesi önerilmektedir.

2. İkinci Basamak Tedavi (Farmakolojik Tedavi)

A. Antikolinerjik İlaçlar

Günümüzde antikolinerjik ilaçlar AAM tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Mesanede bulunan M2 ve M3 reseptörleri üzerinden etki gösterirler (Tablo 2). Etken maddelerin reseptör afinitesi, etki biçimleri gibi farmakolojik profilleri ve lipid çözünürlüğü, yarı ömür gibi farmakokinetik özellikleri farklılık gösterir. Tersiyer ve Kuarterner amin olarak ikiye ayrılırlar. Tersiyer aminler, gastrointestinal sistemden iyi emilirler ve teoride bireysel fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak MSS'ye geçebilirler. Kuarterner aminler gastorintestinal sistemden iyi emilmez, sınırlı bir ölçüde MSS'ye geçer ve MSS yan etkilerinin insidansı düşüktür. Günümüzde yeni kuşak antikolinerjikler olarak Oksibutinin, Tolterodin, Darifenasin, Foseterodin, Solifenasin, Propiverin (tersiyer amin) ve Trospiyum (kuarterner amin) kullanılmaktadır. Hiçbir antikolinerjik ilaç, AMM tedavisinde bir diğerinden açıkça üstün değildir. Dar açılı glokomu, idrar retansiyonu, detrüsor yetmezliği, intestinal obstrüksiyonu, Myestania Gravis ve aritmisi olan hastalarda kontrendikedir-

Tablo 2. Aşırı aktif mesane sendromu için kullanılan bazı antikolinerjik ilaçlar ve özellikleri

Etken Madde	Selektivite	Kan-beyin bariyerini geçme kapasitesi
Darifenasin	M3	Düşük
Foseterodin	Nonselektif	Düşük
Oksibutinin	Nonselektif	Yüksek
Solifenasin	Ağırlıklı M3	Orta
Tolterodin	Nonselektif	Orta
Trospium	Nonselektif	Düşük
Propiverin	Nonselektif	Düşük

Tablo 3. Antikolinerjik ilaçlar ve yan etkileri

	Ağız Kuruluğu (%)	Kabızlık (%)	Bulantı (%)	Başağrısı (%)
Oksibutinin	71	15	12	14
Trospiyum	23.30	9.30	0.1	5.3
Tolterodin	23.9	3.7	1.8	4.1
Fesoterodin	16.9	3	1.5	4.3
Solifenasin	15.9	8.5	1.5	3.8
Darifenasin	29.7	13.5	0.9	9.5

ler. En sık görülen yan etkileri ağız kuruluğu ve kabızlıktır. Bunların yanında kaşıntı, baş ağrısı ve bulanık görme de görülebilir (Tablo 3). Yapılan çalışmalarda tedavi sonrası 1. yılda tedaviyi bırakma oranı %74.8 olarak bildirilmiştir. Bunun en önemli sebebi yan etkilerdir. Antikolinerjik ilaçların kür ve ilaç bırakma oranları tablo 4'de gösterilmiştir. Diğer bir endişe, AMM'de kullanılan antikolinerjik ilaçların, bilişsel işlev bozukluğu, hafıza bozukluğu, baş dönmesi, yorgunluk ve baş ağrısı gibi MSS yan etkileri ile ilişkili olabilmesidir. Özellikle son dönemlerde, yüksek kümülatif antikolinerjik yükün, demans riskini arttırdığına ilişkin sonuçlar bildirilmiştir. Güncel EAU kılavuzu konservatif tedaviden fayda görmeyen AAM'li kişilere antikolinerjik tedavi başlanmasını ve mümkün olduğunca uzun etkili formların kullanılmasını önermektedir.

B. Beta-3 Agonistler

Mirabegron, klinik kullanıma giren ilk beta-3 agonistidir. Beta-3 adrenoseptörleri, detrüsörün düz kas hücrelerinde bulunan ana beta reseptörleridir ve bunların uyarılmasının detrüsor gevşemesini indüklediği düşünülmektedir. Mirabegron'un plaseboya kıyasla İK, ani sıkışma ve işeme sıklığında önemli ölçüde daha fazla azalma sağladığı bildirilmiştir. Mirabegronun en sık görülen yan etkileri hipertansiyon (%7.3), nazofarenjit (%3.4) ve idrar yolu enfeksiyonudur (%3). Şiddetli, kontrolsüz hipertansiyonu olan kişilerde Beta-3 agonist kullanımı bir kontrendikedir. EAU kılavuzunda

Tablo 4. Antikolinerjik ilaçların kür ve ilaç bırakma oranlarının randomize kontrollu çalışmalardan derlenen özeti.

İlaç	Çalışma sayısı	n	RR (95% CI) (İK kür oranları)	1 kür sağlamak için tedavi edilmesi gereken hasta (%95 CI)
İnkontinans Tedavisi (kür)				
Fesoterodin	2	2,465	1.3 (1.1–1.5)	8 (5–17)
Oksibutinin (IR formları dahil)	4	992	1.7 (1.3–2.1)	9 (6–16)
Propiverin (IR formları dahil)	2	691	1.4 (1.2–1.7)	6 (4–12)
Solifenasin	5	6,304	1.5 (1.4–1.6)	9 (6–17)
Tolterodin (IR formları dahil)	4	3,404	1.2 (1.1–1.4)	12 (8–25)
Trospium (IR formları dahil)	4	2,677	1.7 (1.5–2.0)	9 (7–12)
Yan etkiler nedeniyle ilaç bırakma				
			RR (95% CI) (ilaç bırakma)	**1 ilaç bırakma için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı (95% CI)**
Darifenasin	7	3,138	1.2 (0.8–1.8)	
Fesoterodin	4	4,433	2.0 (1.3–3.1)	33 (18–102)
Oksibutinin (IR formları dahil)	5	1,483	1.7 (1.1–2.5)	16 (8–86)
Propiverin (IR formları dahil)	2	1,401	2.6 (1.4–5)	29 (16–77)
Solifenasin	7	9,080	1.3 (1.1–1.7)	78 (39–823)
Tolterodin (IR formları dahil)	10	4,466	1.0 (0.6–1.7)	
Trospium (IR formları dahil)	6	3,936	1.5 (1.1–1.9)	56 (30–228)

CI = confidence interval; IR = hızlı etkili; n = hasta sayısı; RR = relative risk İK: inkotinans

mirabegronun antikolinerjikler kadar etkili olduğu ve konservatif tedaviye yanıt vermeyen AAM'li kişilerde antikolinerjiklere alternatif olarak önerilebileceği söylenmektedir. Monoterapiye dirençli olgularda mirabegron antikolinerjik kombinasyonu faydalı olabilir. Literatürde 5 mg solifenasin tedavisine yetersiz yanıt veren hastalarda, 50 mg mirabegron ile kombinasyon tedavisinin, solifenasin dozunun artırılmasından daha faydalı olduğu gösterilmiştir.

3. Üçüncü Basamak Tedavi (Cerrahi Tedaviler)

A. Botulinium toksin A enjeksiyonu

Onabotulinum toksin A (BOTOKS) 100 U, her iki cinsiyetten yetişkinlerde kalıcı veya dirençli sıkışma tipi İK ve AAM'yi tedavi etmek için Avrupa'da lisans almıştır. BOTOKS enjeksiyonunun, idrar sıklığını %29, ani sıkışmayı %38 ve günlük İK olaylarını %59 azalttığı bildirilmiştir. En sık görülen yan etki %20 oranında görülen idrar yolu

enfeksiyonu, en önemli yan etki ise çalışmalarda %0-12 arası izlenen idrar yapamamaya bağlı aralıklı kateterizasyon başlanmasıdır.

B. Sakral Nöromodülasyon

Minimal invaziv bir cerrahi yöntemdir. Perkütan olarak S3 foramenin içinden S3 sinir köklerini uyarmak için elektrotlar yerleştirilir ve kalçaya implante edilen bir pil aracılığıyla buraya düşük amplitüdlü uyarılar gönderilir. Antikolinerjik tedaviye dirençli AAM'si olan kişilere önerilir. Beş yıllık başarı oranları %70-80 arasındadır.

C. Sistoplasti/Üriner diversiyon

Günümüzde, dirençli AAM için augmentasyon sistoplastisi veya üriner diversiyon nadiren uygulanır. AAM'nin hayat kalitesine olan etkisi, bu majör cerrahilerin olası yakın dönem ve uzun dönem riskleri ile karşılaştırılarak bir karar verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Neurourol Urodyn. 2010;29(1):4–20.
2. D'Ancona C, Haylen B, Oelke M, et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. Neurourol Urodyn. 2019 Feb;38(2):433–77.
3. Milsom I, Kaplan SA, Coyne KS, Sexton CC, Kopp ZS. Effect of bothersome overactive bladder symptoms on health-related quality of life, anxiety, depression, and treatment seeking in the United States: results from EpiLUTS. Urology. 2012 Jul;80(1):90–6.
4. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. Eur Urol. 2006 Dec;50(6):1305–6.
5. Choo M-S, Ku JH, Lee JB, et al. Cross-cultural differences for adapting overactive bladder symptoms: results of an epidemiologic survey in Korea. World J Urol. 2007 Oct;25(5):505–11.
6. Corcos J, Schick E. Prevalence of overactive bladder and incontinence in Canada. Can J Urol. 2004 Jun;11(3):2278–84.
7. Tikkinen KAO, Auvinen A, Tiitinen A, Valpas A, Johnson TM 2nd, Tammela TLJ. Reproductive factors associated with nocturia and urinary urgency in women: a population-based study in Finland. Am J Obstet Gynecol. 2008 Aug;199(2):153.e1-12.
8. Coyne KS, Sexton CC, Vats V, Thompson C, Kopp ZS, Milsom I. National community prevalence of overactive bladder in the United States stratified by sex and age. Urology. 2011 May;77(5):1081–7.
9. Zumrutbas AE, Bozkurt AI, Tas E, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms, overactive bladder and urinary incontinence in western Turkey: results of a population-based survey. Int J Urol Off J Japanese Urol Assoc. 2014 Oct;21(10):1027–33.
10. Sarici H, Ozgur BC, Telli O, Doluoglu OG, Eroglu M, Bozkurt S. The prevalence of overactive bladder syndrome and urinary incontinence in a Turkish women population; associated risk factors and effect on Quality of life. Urologia. 2016 May;83(2):93–8.
11. Reynolds WS, Cohn JA. Overactive Bladder. Campbell Walsh Urology. 12th edition. Editors Alan W. Partin, Craig A. Peters, Louis R. Kavoussi, Roger R. Dmochowsky, Alan J. Wein. 2020. p.2637-49.
12. Møller LA, Lose G, Jørgensen T. The prevalence and bothersomeness of lower urinary tract symptoms in women 40-60 years of age. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000 Apr;79(4):298–305.
13. Heidler S, Mert C, Temml C, Madersbacher S. The natural history of the overactive bladder syndrome in females: a long-term analysis of a health screening project. Neurourol Urodyn. 2011 Nov;30(8):1437–41.
14. Dmochowski RR, Newman DK. Impact of overactive bladder on women in the United States: results of a national survey. Curr Med Res Opin. 2007 Jan;23(1):65–76.
15. Ganz ML, Smalarz AM, Krupski TL, et al. Economic costs of overactive bladder in the United States. Urology. 2010 Mar;75(3):526–32, 532.e1-18.
16. Hashim H, Abrams P. Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity? J Urol. 2006 Jan;175(1):191–5.
17. Peyronnet B, Mironska E, Chapple C, et al. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. Eur Urol. 2019 Jun;75(6):988–1000.

18. Drake MJ, Mills IW, Gillespie JI. Model of peripheral autonomous modules and a myovesical plexus in normal and overactive bladder function. Lancet (London, England). 2001 Aug;358(9279):401–3.
19. Chu FM, Dmochowski R. Pathophysiology of overactive bladder. Am J Med. 2006 Mar;119(3 Suppl 1):3–8.
20. Kinsey D, Pretorius S, Glover L, Alexander T. The psychological impact of overactive bladder: A systematic review. J Health Psychol. 2016 Jan;21(1):69–81.
21. Cortes E, Sahai A, Pontari M, Kelleher C. The psychology of LUTS: ICI-RS 2011. Neurourol Urodyn. 2012 Mar;31(3):340–3.
22. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn. 2002;21(2):167–78.
23. Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019. J Urol. 2019 Sep;202(3):558–63.
24. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. Eur Urol. 2015 Jun; 67(6): 1099–109.
25. Harding CK, Lapitan MC, Arkandis SA et al. EAU guidelines on Neruogenic Female Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). https://uroweb.org/guideline/non-neurogenic-female-luts/
26. Raju R, Linder BJ. Evaluation and Treatment of Overactive Bladder in Women. Mayo Clin Proc. 2020 Feb;95(2):370–7.
27. Robinson D, Staskin D, Laterza RM, Koelbl H. Defining female voiding dysfunction: ICI-RS 2011. Neurourol Urodyn. 2012 Mar;31(3):313–6.
28. Flanagan L, Roe B, Jack B, et al. Systematic review of care intervention studies for the management of incontinence and promotion of continence in older people in care homes with urinary incontinence as the primary focus (1966-2010). Geriatr Gerontol Int. 2012 Oct;12(4):600–11.
29. Eustice S, Roe B, Paterson J. Prompted voiding for the management of urinary incontinence in adults. Cochrane database Syst Rev. 2000;2000(2):CD002113.
30. Chapple CR, Mironska A, Wagg A, et al.Multicriteria decision analysis applied to the clinical use of pharmacotherapy for overactive bladder symptom complex. Eur Urol Focus. 2021 May 15;6(3):522-530
31. Cui Y, Zong H, Yang C, Yan H, Zhang Y. The efficacy and safety of mirabegron in treating OAB: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. Int Urol Nephrol. 2014 Jan;46(1):275–84.
32. MacDiarmid S, Al-Shukri S, Barkin J, et al. Mirabegron as Add-On Treatment to Solifenacin in Patients with Incontinent Overactive Bladder and an Inadequate Response to Solifenacin Monotherapy: Responder Analyses and Patient-Reported Outcomes from the BESIDE Study [corrected]. J Urol. 2016 Sep;196(3):809–18.
32. Mangera A, Andersson K-E, Apostolidis A, Chapple C, et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA). Eur Urol. 2011 Oct;60(4):784–95.

Kadında Stres Tip İdrar Kaçırma

Berat Cem ÖZGÜR, Ali Kaan YILDIZ, Turgay KAÇAN

34 Bölüm

İdrar kaçırma, yani üriner inkontinans (Üİ) genel olarak stres, sıkışma, mikst, taşma ve devamlı üriner inkontinans alt başlıkları altında sınıflandırılmaktadır. Stres üriner inkontinans (SÜİ) bu alt başlıkların en önemlilerinden biridir. Dünya çapında kadınlar ile toplum üzerinde sosyal ve ekonomik olarak önemli etkileri vardır. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzu, SÜİ'nin efor veya fiziksel egzersizle istemsiz idrar kaybı şeklinde tanımlandığını bildirmektedir. Uluslararası kontinans derneği (ICS)'e göre; efor, fiziksel egzersiz (örn. spor faaliyetleri), hapşırma veya öksürme nedeniyle istem dışı idrar kaçırma şikayeti olarak tanımlanmıştır.

Bu bölümde genel başlıklar altında kadında stres tip idrar kaçırmanın epidemiyolojisi, tanı ve değerlendirmesi ile tedavisi sunulmuştur. Avrupa Üroloji Derneği (European Association of Urology (EAU)), Uluslararası Kontinans Derneği (International Continence Society (ICS)), Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)) kılavuzlarının ve Campbell's Walsh-Wein Urology kitabının 12. baskısının güncel bilgileri özetlenmiştir.

1. EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ, PATOFİZYOLOJİ

Üriner inkontinans (Üİ), istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlanan ve dünyada milyonlarca kadın ve erkeği, eşlerini, aile üyelerini etkileyen, doğrudan veya dolaylı olarak sağlık harcamalarında büyük mali yük oluşturan bir durumdur. Üİ nedeniyle başvuruların ve uygulanan prosedürlerin sayısı son birkaç dekatta istikrarlı bir şekilde artmıştır. Ancak semptomatik olmasına rağmen tanı konulmamış kadınlar halen önemli sayıdadır. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Anketinin (NHANES) 2005-2010 yılları arasında verilerinde 20 yaş üzeri 7142 hastada orta-şiddetli üriner inkontinans prevalansı %17.1 olarak bulunmuştur. Bu oranlar 2005-2006 yılında %15.8'den başlayarak, 2009-2010 yılında %17.8'e kadar yükselmiştir. Üriner inkontinans prevalansındaki bu artış göz önün-

de bulundurulduğunda, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 2010'da 18.3 milyon olan Üİ'li kadın sayısının 2050'de 28.4 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. 20 yaş ve üzeri Üİ semptomları olan hastaların % 49.8'inin saf stres inkontinans, %34,3'ünün mikst tip inkontinans ve %15.9'unun saf sıkışma tipi inkontinans olduğu bildirilmiştir. Türkiye'de 18 yaş ve üzeri Üİ oranı %23.9 olarak bildirilmiştir. Türkiye'de inkontinans semptomları olan kadınlarda saf stres inkontinans oranı %16-33 arasında bulunmuştur.

SÜİ yaşlandıkça artmakta ve en çok 45-59 yaşları arasında görülmektedir. SÜİ ile pozitif ilişkili diğer faktörler arasında gebelik sayısı, obezite, histerektomi veya pelvik cerrahi öyküsü, diabetes mellitus ve pulmoner hastalıklar yer alır. Fiziksel aktivite seviyesi, problemin ciddiyeti ile pozitif ilişkili olan bir diğer önemli faktördür. SÜİ için sıklıkla birbiriyle iç içe iki yaygın mekanizma tanımlanmıştır. Bunlar mesane boynu ve üretra desteğinin kaybından kaynaklanan üretral hipermobilite ve travma, radyoterapi, pelvik veya ürojinekolojik cerrahi öyküsü, nörolojik hastalık veya yaşlanma ile ilişkili intrinsik sfinkterin kendisinin zayıflığıdır. Zorlu doğum öyküsü veya çok sayıda doğum pelvik taban kaslarının gevşemesi ve üretraya olan desteğin kaybıyla SÜİ'ye neden olan en sık durumlardan bir tanesidir.

2. TANI VE DEĞERLENDİRME

2.1. Öykü ve fizik muayene

Üİ'si olan her hastanın değerlendirilmesinde öncelikle Üİ semptomunun niteliği sorgulanmalı stres, sıkışma ve mikst tip üriner inkontinans birbirinden dikkatle ayrılmalıdır. Sonrasında inkontinans sıklığı, ciddiyeti ve ne zaman olduğu sorgulanmalıdır. Öyküde inkontinans ile beraber ağrı, tekrarlayan enfeksiyonlar, mobilite, inkontinans süresi ve sıklığı, noktüri, prolapsus varlığı (idrar yaparken ele gelen kitle), kanama, bağırsak semptomları ve seksüel zorluklar mutlaka araştırılmalı, obstetrik ve jinekolojik öykü dikkatle alınmalıdır. Gebelik öyküsü, doğum şekli ve doğum sırasında epizyotomi yapılma durumu sorgulanmalıdır. Kullandığı ilaçlar değerlendirilmeli ve özellikle hormon tedavi öyküsü alınmalıdır. Eşlik eden komorbiditeler değerlendirilmeli, nörolojik hastalıklar ve karın içi basıncı artıran kabızlık, obstrüktif akciğer hastalıkları sorgulanmalıdır. Sfinkter kasılmasına etki ederek inkontinansa sebep olabilecek veya diüretik etki ile idrar miktarını artıran ilaçlar dikkatli şekilde değerlendirilmelidir.

ICS'nin güncel Üİ değerlendirme algoritmasında; öyküde ağrı, hematüri, tekrarlayan enfeksiyonlar, şüpheli veya kanıtlanmış işeme sorunları, önemli pelvik organ prolapsusu, pelvik radyoterapi, radikal pelvik cerrahi, geçirilmiş inkontinans cerrahisi sonrası kalıcı inkontinans, tekrarlayan inkontinans veya fistül şüphesi olanların komplike inkontinans olarak değerlendirilip tedavi kısmında anlatılacak başlangıç tedavilerinden, konservatif veya farmakolojik tedaviyi almadan uzman doktora yönlendirilmesi önerilmektedir.

Fizik muayene; batın muayenesi, vajinal muayene, pelvik organ prolapsus (POP) değerlendirmesi, perine muayenesi, pelvik taban kaslarının gücünün değerlendirilme-

si ve nöro-ürolojik muayeneyi içermelidir. Batın muayenesinde glob halinde bir mesaneye ve batında ele gelen kitleye dikkat edilmelidir. Vajinal ve perineal muayene litotomi pozisyonunda yapılmalıdır ve özellikle pelvik organ prolapsusu veya vajinal patolojiler değerlendirilmelidir. Rektal muayene ile kitle ve fekalit hakkında bilgi edinilebilir. Nöro-ürolojik muayenede pelvik taban kas gücü, bulbokavernöz refleks ve anal sfinkter tonusu değerlendirilebilir. SÜİ'yi provoke etmek için stres testi gibi girişimlerde bulunulmalıdır. Stres testi, SÜİ'de önemli bir testtir. Öksürük, ıkınma gibi karın içi basıncı artıran valsalva manevraları kullanılarak Üİ'nin provoke edilmesi işlemidir. Ayakta stres testi, sırt üstü stres testine kıyasla SÜİ tanısı için daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir. Ancak ICS halen mesanede 200-400 mL sıvı varken sırtüstü/litotomi pozisyonunda 1-4 kez öksürmeyi önermektedir.

2.2. Hasta sorgulama formları ve semptom skorlamaları

İnkontinansı değerlendirmeye yönelik anketler, özgüllük, uzunluk ve karmaşıklık açısından büyük farklılıklar gösterir. Bu durum da sıklıkla çok farklı prevalans tahminlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Hasta sorgulama formları, inkontinans tipini ayırt etmek, Üİ'nin sıklığını belirlemek ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri değerlendirmek için kullanılan anketlerdir. Sorgulama formlarının klinik olarak önemli katkıları, prevalans ve tedavi sonuçlarını ölçmek için kullanılabilmeleridir. QUID (Questionare for Urinary Incontinance Diagnosis) ve 3IQ (Three Incontinence Questions) sorgulama formları kadınlarda Üİ tiplerini ayırt edebilir. SÜİ'li hastaların standardize edilmiş değerlendirmesinin bir parçası olarak valide edilmiş ve uygun bir anket kullanılması önerilmektedir ancak günümüzde halen SÜİ'li hastaların değerlendirilmesi için tüm gereklilikleri karşılayan tek bir anket bulunmamaktadır.

2.3. İşeme sonrası rezidüel idrar hacmi

Özellikle işeme semptomları veya POP'u olan SÜİ'li hastalarda işeme sonrası rezidüel idrar hacmi (PVR)'nin değerlendirilmesi önemlidir. SÜİ'li hastalarda klinik önemli PVR'nin prevalansı belirsizdir. Bunun nedeni anormal PVR hacminin standart bir tanımının olmamasıdır. ICS kılavuzuna göre, PVR'nin değerlendirilmesinde normalin üst sınırları, ölçümün doğruluğunu yansıtmada bir değer olarak kullanılabilir. Ultrasonografi (USG) ile PVR ölçümü yapan çalışmalar, 30 ml'lik bir üst sınır önermektedir. Üretral kateterizasyon kullanan çalışmalar, 50 ml veya 100 ml'lik üst sınırlar belirtmektedir. SÜİ ameliyatı dahil, işeme disfonksiyonuna neden olabilecek veya kötüleştirebilecek tedavi planlanan hastalarda PVR'nin USG ile izlenmesi önerilmiştir. EAU güncel kılavuzu özellikle işeme semptomları veya komplike SÜİ'si olan hastaları değerlendirirken, PVR'nin ölçülmesini ve bu ölçümün kateterizasyona göre USG tercih edilerek yapılmasını önermektedir. ICS'de, USG'nin kompleks, tekrarlayan Üİ veya POP olan hastaların değerlendirilmesinde isteğe bağlı olarak ve PVR ölçümü veya pelvik taban kas eğitimini değerlendirmek için kullanılmasını önermektedir.

2.4. İşeme günlüğü ve sıklık-hacim çizelgesi

İşeme sıklığı, sıkışma ve Üİ semptomları, inkontinans tipinin belirlenmesinde önemli faktörlerdir. Bu faktörlerin zaman içindeki değişimi takip ve tedaviye verilen yanıtı değerlendirmede değerli olabilir. Sıklık-hacim çizelgesi ve işeme günlüğü klinisyenlere bu konularda bilgiler verir. Sıklık-hacim çizelgesi her işemenin süresinin ve hacminin en az 24 saat kayıt edilmesiyle yapılır. ICS kılavuzlarına göre bu çizelge 2-3 gün yapılmalıdır ve ardışık günlerde yapılmak zorunda değildir. İşeme günlüğü ise bunlara ek olarak sıvı alımı, ped kullanımı, inkontinans sayısı ve inkontinans derecesini içerir. İşeme günlüğünde inkontinans sayısı ve ped kullanımı inkontinansın ciddiyeti açısından ek bilgiler verir. EAU kılavuzlarına göre işeme günlüğü 3-7 gün yapılmalıdır. İşeme günlükleri öncelikle aşırı aktif mesane (AAM) tanısında önemli bilgiler verir. Ayrıca poliüri, noktüri gibi tanıları desteklemek için de kullanılır.

2.5. Ped testi

Ped testinde perineal pedler test öncesi ve sonrasında tartılarak ağırlıklarındaki artış ölçülür ve test süresi boyunca çıkan idrar miktarı belirlenir. Çıkan idrar miktarı inkontinansın ciddiyeti hakkında bilgi verebilir. Ayrıca ped testi, tedavi ardından değişimin tespiti için takipte kullanılabilir. Kısa (1 saat) testten, 24 ve 48 saatlik testlere kadar farklı sürelerde ped testi kullanılmıştır. 24-48 saatlik süre ile yapılan ped testlerinin daha duyarlı olduğu belirtilmektedir. Ancak güncel EAU kılavuzu bir tür ped testinin diğerinden üstün olmadığını bildirmektedir. Ped testi Üİ tipini belirlemede yararlı değildir ancak Üİ şiddetini belirlemede önemlidir. Güncel NICE kılavuzu ise üriner inkontinansı olan kadınların rutin değerlendirmesinde ped testinin kullanımını önermemektedir.

2.6. İdrar analizi

Tam idrar tetkiki idrarda kan, glikoz, protein, lökosit ve nitrit varlığını tespit etmek için Üİ şikayeti ile başvuran tüm kadınlara yapılmalıdır. İdrar testinde Üİ'ye sebep olabilecek faktörlerden; glukoz pozitifliği diyabet, eritrosit pozitifliği malignite, proteinüri böbrek patolojisi açısından ipucu olabilir. Kadınlarda idrar yolu enfeksiyonu (İYE) tek başına Üİ yapabilir. Bu nedenle Üİ şikayeti ile başvuran bir hastada, İYE tespit edilirse tedavi sonrası tekrar değerlendirme yapılmalıdır. Üİ nedeniyle başvuru yapan kadınlarda İYE semptomları varsa, idrar testinde lökosit ve nitrit pozitifliğine bakılmaksızın, kültür ve antibiyotik duyarlılıklarının analizi için bir orta akım idrar örneği gönderilmesi ve kültür sonuçlarını beklerken uygun bir antibiyotik reçete edilmesi önerilmektedir. İYE semptomları yok ancak idrar testinde lökosit ve nitrit pozitifliği varsa, orta akım idrar örneği gönderilmesi ve kültür sonucu çıkana kadar antibiyotik reçete edilmemesi önerilmektedir. İYE semptomları yok, idrar testinde lökosit ve nitrit negatif ise idrar orta akım örneği ve antibiyotik reçetesi önerilmemektedir.

2.7. Ürodinami

Ürodinamik testler, tanıyı doğrulamaya yardımcı olabileceği varsayılarak klinik

tanıya ek yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak SÜİ değerlendirmesinde ürodinaminin rolü tam olarak tanımlanmamıştır ve halen tartışılmaktadır. Ürodinamik testler genellikle SÜİ'nin cerrahi tedavisinden önce yapılır.

Üretral basınç kapalı bir üretrayı açmak için gereken sıvı basıncı olarak tanımlanır ve üretral basınç profili (UPP) üretra uzunluğu boyunca lümen içi basıncı gösteren bir grafiktir. Valsalva kaçırma anı basıncı (VLPP), valsalva manevrası ile idrar kaçırma anındaki mesane veya karın içindeki basıncı ifade eder. SÜİ'de üretral basınç profili ve VLPP'nin tanısal doğruluğu genellikle zayıftır. EAU güncel kılavuzuna göre, üretral basınç profili veya kaçırma anı basıncı esas olarak üretral fonksiyon testleri olduklarından inkontinansın şiddetinin derecelendirmesinde kullanılması önerilmemektedir. Maksimum üretral kapanma basıncı (MUCP) ise üretral basınç ile intravezikal basınç arasındaki maksimum farktır. MUCP, zayıf da olsa inkontinans şiddeti ile ilişkilidir. Ancak VLPP ve MUCP'nin standardizasyonu ve tekrarlanabilirliği hakkında yeterli kanıt yoktur. Tedavi sonucunun tahminine ilişkin testlerin başarısı henüz belirsizliğini korumaktadır. ICS, üretral basınç profili veya kaçırma anı basıncı ile belirlenen üretral fonksiyon testlerinin isteğe bağlı yapılabileceğini bildirmiştir.

Bir Cochrane derlemesi, ürodinamik testlerin kullanımının SÜİ için cerrahiden kaçınma olasılığını artırdığını göstermiştir. Ancak, karar verme üzerindeki bu etkinin, araştırma popülasyonlarında tedavinin klinik sonucunu etkilediğine dair hiçbir kanıt yoktur. SÜİ'si klinik olarak kanıtlanmış olan kadınlarda operasyon öncesi tek başına poliklinik değerlendirmesi, poliklinik değerlendirmesi ve ürodinami ile karşılaştırılmıştır. Ürodinami, kadınların %56'sında klinik tanıyı değiştirirken, SÜİ cerrahisinden sonra on iki aylık takipte SÜİ düzeylerinde veya herhangi bir ikincil sonuçta fark bulunmamıştır.

ICS güncel tanı ve tedavi algoritmasında ürodinamik test sonuçlarının tedavi şeklini değiştirebileceğini bu nedenle inkontinans tipini belirlemek için müdahaleden önce ürodinamik test yapılmasını önemle tavsiye etmektedir. EAU, en uygun cerrahi prosedürün seçilmesine yardımcı olmak için ürodinamik test sonuçlarının kullanılmasının değerli olabileceğini kabul etmektedir. Ancak komplike olmayan SÜİ'li hastalarda ayrıntılı bir klinik öykü ve muayenenin yeterli olacağı, bu hastalarda ürodinami yapılmasının gerekli olmadığı belirtilmiştir. Komplike SÜİ'de ise ürodinaminin rolü halen tartışmalıdır. Ancak bununla birlikte güncel EAU ve NICE kılavuzlarında, depolama semptomlarının eşlik ettiği, inkontinans tipinin belirsiz olduğu, işeme disfonksiyonundan şüphelenilen, ilişkili POP veya daha önce SÜİ cerrahisi öyküsü olan vakalarda ürodinaminin yapılması önerilmektedir.

2.8. Görüntüleme

SÜİ hastalarında görüntülemede USG, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile çalışmalar yapılmıştır. Ancak SÜİ'de görüntülemenin rolü halen sınırlıdır. MRG, pelvik destek aparatının yumuşak doku yapılarının tamamının incelenmesine olanak sağlar. No-

ninvazivdir, iyonize radyasyona maruz kalmadan mükemmel yumuşak doku kontrast çözünürlüğüne sahiptir. Valsalva sırasında artan abdominal basınç gibi farklı dinamik koşullar altında pelvik taban yapılarının işlevinin incelenmesine izin verir. Pelvik ölçümler için kullanılan birçok anatomik işaret vardır. MRG'de bu işaretler kolayca tanımlanır ancak bunlara rağmen USG ve MRG ile mesane boynu hareketliliği değerlendirilmiş ve SÜİ'nin belirli bir üretro-vezikal hareket paterni ile tanımlanamayacağı sonucuna varılmıştır. Çeşitli görüntüleme çalışmaları, kadınlarda sfinkter hacmi ile işlevi ve cerrahinin sonucu arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Ancak SÜİ tedavisinin sonucunu öngören hiçbir görüntüleme yöntemi gösterilememiştir. ICS kılavuzunda MRG'nin klinik değeri halen araştırılmaktadır ve tedavi kararları üzerindeki etkisi henüz tam olarak değerlendirilmemiştir. EAU ve NICE güncel kılavuzları alt ve üst üriner sistem görüntülemesinin SÜİ'nin rutin değerlendirmesinin bir parçası olarak kullanılmasını önermemekte ve USG'nin sadece PVR tespitinde kullanılmasını önermektedir.

3. TEDAVİ

SÜİ tedavisi; konservatif tedavi, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi başlıkları altında incelenmektedir. Bu tedavi seçenekleri, fiziksel aktivite, öksürme veya hapşırma sırasında meydana gelen karın içi basıncındaki artışlar sırasında üretradan istemsiz idrar kaçışını önlemek için uygulanmaktadır.

3.1. Konservatif tedavi

Üİ ve ilişkili alt üriner sistem semptomları (AÜSS) için konservatif tedaviler, cerrahi olmayan tedavileri içerir. Konservatif tedaviler, SÜİ'de farmakolojik tedavinin etkisinin kısıtlı olmasından dolayı önemli hale gelmektedir. Davranışsal tedaviler, hastaların davranışlarını veya çevredeki etkenleri değiştirerek, yeni beceriler öğreterek, Üİ ve AÜSS'yi iyileştirmeyi hedefleyen müdahalelerdir. Davranışsal tedaviler etkili ve risksiz olduğundan, konservatif tedavinin temelidir ve çeşitli kılavuzlar tarafından birinci basamak tedavi olarak önerilmektedirler.

3.1.1. Yaşam tarzı değişiklikleri

Yaşam tarzı değişiklikleri; hastanın davranışları değiştirilerek, semptomları şiddetlendiren veya mesaneyi kontrol etmeyi zorlaştıran faktörlerden kaçınılmasını amaçlar. Bundan dolayı AÜSS'yi iyileştirebilir. Bu davranış müdahaleleri arasında sıvı yönetimi, kafein azaltma, fiziksel aktivite artışı, mesane irrite edici maddelerin azaltılması, diyet düzenlemesi, kabızlığın yönetimi, sigaranın bırakılması ve kilo kaybı yer alır.

3.1.2. Obezite ve kilo kaybı

Obez ve kilolu olmak, birçok epidemiyolojik çalışmada Üİ ve AÜSS için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Hem sıkışma tipi Üİ, hem de SÜİ prevalansının artan vücut kitle indeksi (VKİ) ile orantılı olarak arttığına dair kanıtlar vardır. Aşırı kilolu olan ve inkontinans cerrahisi geçiren hastaların oranı genel populasyona göre daha yüksektir.

Başlangıç vücut ağırlığının %5'i kadar kilo kaybı, Üİ semptomlarının azalmasında etkilidir ve fazla kilolu ve obez kadınların kaybettiği her kilogram için 1 yılda Üİ gelişme olasılığı %3 oranında azaltılabilir. Davranışsal değişikliklere bağlı kilo kaybının yanında cerrahi kilo azaltma programları ve bariatrik kilo azaltma cerrahilerini takiben inkontinans üzerinde faydalı etkiler bildirilmiştir. EAU güncel kılavuzuna göre AÜSS/SÜİ olan aşırı kilolu ve obez kadınların kilo vermeye teşvik edilmesi, NICE güncel kılavuzuna göre VKİ'si 30'dan büyük olan, Üİ veya AAM semptomları olan kadınlara kilo vermeleri tavsiye edilmektedir. ICS güncel kılavuzuna göre, obez ve aşırı kilolu kadınlarda Üİ'yi azaltmak için kilo kaybı birinci basamak tedavi olarak düşünülmelidir.

3.1.3. İdrarı kontrol altında tutma

Emici pedler ve elde tutulabilen idrar kapları gibi koruyucu ürünler, Üİ'si olan kadınlar için güvenlik ve rahatlık sağlayabilir. Bu ürünler, kadınların normal günlük aktivitelerine devam etmelerine ve dolayısıyla yaşam kalitesini iyileştirmelerine yardımcı olabilir. İdrarı kontrol atlında tutma; emici pedler, üriner kateterler, harici idrar toplama cihazları ve intravajinal cihazlar kullanılarak Üİ'si olan hastaların takip edilmesidir. Bazı kişiler, riskler nedeniyle aktif tedavi görmek yerine idrarı kontrol altında tutmayı tercih edebilir. Islak AAM, sıkışma tip Üİ ve SÜİ'de aktif tedavi sorunu çözmediğinde, geciktiğinde veya tedavi mümkün olmadığında ayrıca önemlidir. İdrarı kontrol altında tutma öncelikle ıslak AAM ve sıkışma tip Üİ'de düşünülse de EAU güncel kılavuzu geçici semptom kontrolü veya diğer tedavilerin mümkün olmadığı durumlarda, SÜİ yönetimi için inkontinans pedleri veya idrarı kontrol altında tutma cihazlarını hastaya sunmayı önermektedir.

3.1.4. Pelvik taban kas egzersizleri

Pelvik taban rehabilitasyonu olarak da bilinen pelvik taban kas egzersizleri (PTKE); Üİ, idrara sıkışma ve idrar sıklığı için davranışsal tedavinin temel taşıdır. PTKE ilk olarak, SÜİ'nin pelvik taban kaslarının (PTK) fonksiyon ve koordinasyon eksikliğinden kaynaklandığını öne süren Arnold Kegel tarafından popülerleştirildi. Kegel ayrıca, kadınların kas gücünü artırmak için tekrarlayan kas kasılmaları yoluyla SÜİ'yi azaltabileceğini göstermiştir. Zamanla bu müdahale davranış tedavisi ve fizik tedavi olarak gelişti. Her iki alanın konservatif tedavi ilkelerini, inkontinans ve diğer AÜSS için bir araya getirdi.

Kadınlarda PTK kasılmasının, üretrayı kaldırıp simfiz pubise doğru basınç uygulatabileceği, üretral inişi önleyebileceği ve pelvik organların yapısal desteğini iyileştirebileceği varsayılmaktadır. PTKE, çizgili kasların hipertrofisine neden olarak üretra üzerindeki dış mekanik basıncı arttırmaktadır. Ayrıca yoğun PTKE'nin kadınlarda mesane boynunun yapısal desteğini güçlendirdiği ve abdominal basınçtaki artışlar sırasında aşağı doğru hareketini sınırladığı varsayılmaktadır.

PTKE, hastanın PTK'yi nasıl kasacağını ve gevşeteceğini öğrenmesini, kas gücü ve kontrolünü geliştirmek için düzenli bir egzersiz rejimini ve abdominal basıncı artırarak idrar kaçağına neden olan fiziksel

aktiviteler sırasında üretrayı kapatmak için aktif olarak PTK kontraksiyonunu kullanmayı içerir.

Bir Cochrane derlemesi, PTKE'yi, tedavi olmayan veya inaktif kontrol tedavisi olanlar ile karşılaştırmış ve PTKE gruplarında SÜİ'si olan kadınların tedavi olma oranının sekiz kat daha fazla olduğunu bulmuştur. Derleme ayrıca, genel olarak Üİ'de ve yaşam kalitesinde iyileşme raporlamıştır. PTKE gruplarındaki SÜİ'li kadınlar, kısa (bir saate kadar) ped testlerinde önemli ölçüde daha az idrar kaçırmıştır. Ayrıca PTKE grubundaki kadınların tedaviden daha memnun ve cinsel sonuçlarının daha iyi olduğu saptanmıştır.

Bahsedilen Cochrane derlemesi ve güncel EAU, ICS ve NICE kılavuzlarının tümü, SÜİ ve mikst tip Üİ tedavisinde, PTKE'yi destekleyen en yüksek düzeyde kanıtların olduğu sonucuna varmıştır. EAU güncel kılavuzunda, SÜİ veya mikst tip Üİ'si (yaşlılar, doğum öncesi ve sonrası dahil) olan tüm kadınlara birinci basamak tedavi olarak en az üç ay süren denetimli yoğun PTKE önerilmektedir. ICS'e göre denetimli PTKE, gebelik ve sonrası dahil Üİ'si olan her yaştan kadın için birinci basamak konservatif tedavi olarak önerilmelidir. NICE kılavuzuna göre, PTKE SÜİ'li kadınların yaklaşık yarısında cerrahi kadar etkilidir, cerrahi ve sonrası ortaya çıkan olumsuz etkilerin de olmaması nedeniyle SÜİ ve mikst tip Üİ'de birinci basamak tedavi olarak üç aylık denetimli PTKE önerilmektedir.

3.2. Farmakolojik Tedavi

SÜİ'de farmakolojik tedavi erkeklerde ve kadınlarda üretral çıkış direncini artırmaya yönelik olarak periferik veya merkezi düzeyde üretral tonusu veya kasılma yeteneğini artırmaya odaklanmıştır. Mikst tip Üİ'li hastalarda önce en rahatsız edici semptomun tedavi edilmesi önerilmektedir. Sıkışma tipi Üİ'nin baskın olduğu mikst tip Üİ'si olan hastaların tedavisinde antikolinerjikler veya beta-3 agonistler düşünülmelidir.

SÜİ farmakolojik tedavisi için norepinefrin ve seratonin geri alım inhibitörleri (duloksetin ve imipramin), alfa-1 adrenerjik reseptör agonistleri, östrojen, desmopressin gibi ilaçların çalışmaları yapılmıştır. Bu ilaçlar içerisinde güncel olarak en çok kullanılan ve bilimsel olarak etkinliği ispatlananlar, duloksetin ve vajinal östrojendir.

3.2.1. Duloksetin

Duloksetin, işemenin dolum ve depolama fazı sırasında sfinkterik aktiviteyi arttırır. Bunu serotonin (5-HT) ve norepinefrinin (NE) nörotransmitterlerinin presinaptik geri alımını inhibe ederek gerçekleştirir. Sakral spinal kordda, sinaptik aralıkta artan 5-HT ve NE konsantrasyonu, pudendal motor nöronlardaki 5-HT ve NE reseptörlerinin uyarılmasını arttırır, bu da üretral çizgili sfinkterin dinlenme tonusunu ve kasılma gücünü arttırır.

Duloksetin, çeşitli durumlarda ve çeşitli parametreler kullanılarak geniş çapta değerlendirilmiştir. Günde 80 mg duloksetin kullanımı, PTKE veya plaseboya kıyasla idrar kaçırmayı azaltmıştır. Genel iyileşme ve yaşam kalitesi, PTKE + duloksetinde hiç tedavi olmamasından daha iyi saptanmıştır. Duloksetinin SÜİ'de uzun vadeli etkisini değerlendiren çalışmalarda mide

bulantısı ve kusma (hastaların %40 veya daha fazlası), ağız kuruluğu, kabızlık, baş dönmesi, uykusuzluk, uyku hali ve yorgunluk gibi yüksek yan etki insidansı nedeniyle tedaviyi bırakma durumu gözlenmiştir. Bildirilen yan etkileri arasında akıl sağlığı sorunları ve intihar düşüncesinin olduğunu bildiren çalışmalar vardır ancak bir meta-analiz "hiçbir intihar, şiddet veya akatizi olayı kaydedilmediğini" bildirmiştir. Bu çalışmada yan etkiler nedeniyle tedaviye devam etmeme oranı 7'de 1 civarındadır ve faydalarının zararlarına göre detaylı değerlendirilmesi önerilmektedir. Duloksetinin bu semptomları tedavinin ilk haftalarıyla sınırlı olabilse de tedavinin kesilmesine yol açan önemli gastrointestinal ve merkezi sinir sistemi yan etkilerine neden olabilir. Duloksetinin değişen derecelerde SÜİ'si olan kadınlarda diğer güncel yaklaşımlarla karşılaştırıldığında klinik olarak etkili ve maliyet etkin olup olmadığı konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Şu anda, duloksetin orta-şiddetli SÜİ'si olan kadınlar için Avrupa Birliği'nde (40 mg günde 2 kez) ruhsatlandırılmıştır. ABD'de çeşitli SÜİ tedavisi için onay sürecinden çekilmiştir ancak farklı dozlarda majör depresif bozukluk, diyabetik periferal nöropatik ağrı, yaygın anksiyete bozukluğu, fibromiyalji ve kronik kas-iskelet ağrısı tedavisinde kullanılmaktadır.

EAU güncel kılavuzu diğer konservatif tedavilere yanıt vermeyen ve invaziv tedaviden kaçınmak isteyen SÜİ'li seçilmiş hastalara yan etki riski konusunda dikkatli bir şekilde danışmanlık yapılarak duloksetin (lisanslıysa) teklif edilebileceğini ve yan etki riskinin yüksek olması nedeniyle, duloksetinin doz titrasyonu kullanılarak başlanması ve kesilmesi gerektiğini bildirmektedir. NICE güncel kılavuzu SÜİ baskın olanlarda birinci basamak tedavi olarak duloksetin kullanmamayı önermektedir. İkinci basamak tedavide rutin olarak duloksetin önerilmemesini ancak kadınlar farmakolojik tedaviyi cerrahi tedaviye tercih ediyorsa veya cerrahi tedaviye uygun değilse ikinci basamak tedavi olarak sunulabileceğini ve duloksetin reçete edilmesi planlanıyorsa yan etkileri hakkında hastaya bilgi verilmesini önermektedir.

3.2.2. Östrojen

Mesane, üretra ve pelvik tabanı gibi östrojene duyarlı dokuların tümü, kontinans mekanizmasında önemli bir rol oynar. Kadınların kontinan olması için, üretral basıncın işeme anı hariç her zaman intravezikal basınçtan yüksek olması gerekir. Üretral basıncın korunmasında rol oynayan dört östrojen duyarlı fonksiyonel üretral katman vardır: epitel, vasküler doku, bağ dokusu ve kas.

Konjuge östrojen, östradiol, tibolon ve raloksifen gibi östrojenik ilaçlar postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi (HRT) olarak kullanılmaktadır. SÜİ için östrojen tedavisi oral, transdermal ve vajinal uygulama yolları kullanılarak test edilmiştir. Vajinal (lokal) tedavi öncelikle postmenopozal kadınlarda vajinal atrofi semptomlarını tedavi etmek için kullanılmaktadır.

Lokal östrojen tedavisi verilen postmenopozal kadınlarda, kısa vadede SÜİ semptomlarının iyileştiği saptanmıştır. Mevcut kanıtlar, vajinal östrojen tedavisi-

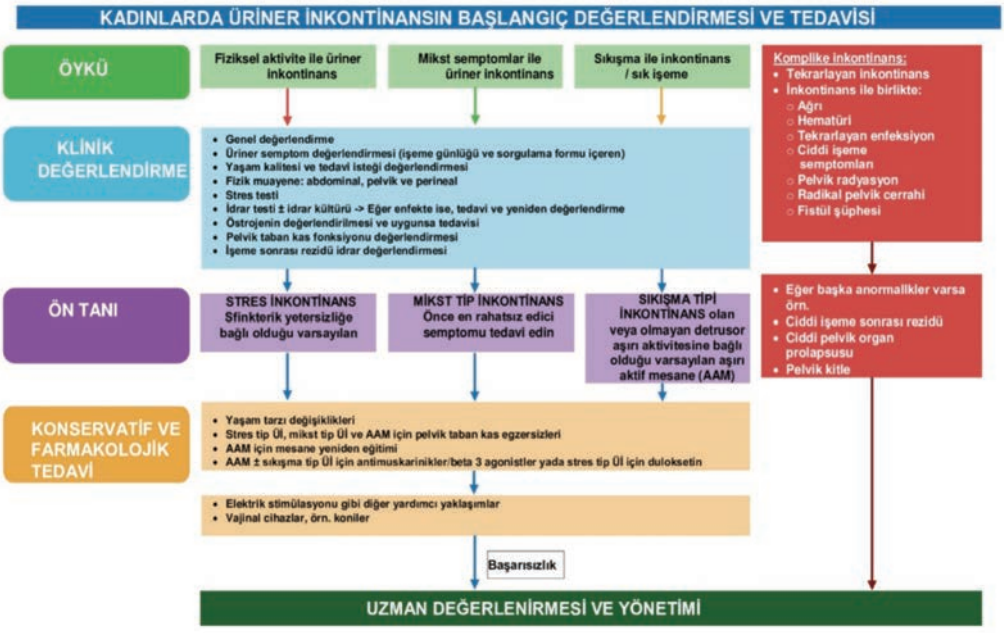
nin, sistemik uygulama ile görülen artmış tromboembolizm, endometriyal hipertrofi ve meme kanseri riski ile ilişkili olmadığını göstermektedir. HRT için sistemik konjuge östrojen kullanımının plaseboya kıyasla daha yüksek oranda Üİ ortaya çıkardığı veya mevcut Üİ'yi kötüleştirdiği ayrıca SÜİ'de iyileşme yapmadığı gösterilmiştir.

Östrojenin SÜİ tedavisindeki rolü halen tartışmalıdır. Östrojenin çalışmalarda değişen dozlarda, farklı uygulama yollarıyla, farklı tedavi sürelerinde ve farklı tipte kullanılmış olması nedeniyle sonuçlar daha da karmaşık hale gelmiştir. Bazı çalışmalar olumlu sonuçlar vermiştir ancak bunlar küçük gözlemsel çalışmalardır ve randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

EAU güncel kılavuzu SÜİ ve vulvo-vajinal atrofi semptomları olan postmenopozal kadınlara vajinal östrojen tedavisini önermektedir. Ayrıca HRT'de oral konjuge östrojen alan ve SÜİ semptomları kötüleşen kadınlarda, alternatif hormon replasman tedavilerinin sunulmasını önermektedir. ICS güncel kılavuzu, SÜİ ve vajinal atrofisi olan kadınların tedavisinde, tek başına östrojenin yerine PTKE ve intravajinal östrojenin kombine olarak düşünülmesini önermektedir. NICE güncel kılavuzu ise Üİ tedavisinde sistemik HRT'yi önermemekte, vajinal atrofisi olan postmenopozal kadınlarda AAM semptomlarını tedavi etmek için intravajinal östrojenleri önermektedir.

Stres Üriner İnkontinans Cerrahi Tedavisi

Stres üriner inkontinansın tedavisini amaçlayan cerrahi işlemler, üretrovezikal bileş-



Şekil 1. ICS üriner inkontinans başlangıç değerlendirme ve tedavi algoritması.

keye desteği arttırmayı ve yetersiz üretral kapanmayı düzeltmeyi hedefler. Genellikle bozulmuş olan mesane boynu ve proksimal üretranın anatomik desteği sağlanır ya da intrinsik sfinkter yetmezliği giderilir.

Asemptomatik normal bir kadında, kontinans mekanizmasının nasıl sağlandığına dair bir fikir birliği yoktur. Bu nedenle cerrahi müdahale ile normalliğin nasıl sağlandığı da açıklığa kavuşmamıştır. Anti-inkontinans cerrahisi, her zaman inkontinans başlamadan önceki kontinans mekanizmasını tekrar düzelterek kontinansı sağlamaz. Çoğunlukla dengeleyici bir yolla, yeni bir kontinans mekanizması oluşturur.

Proksimal üretraya olan desteğin azalması sonucu oluşan, hipermobil üretra ilişkili ve üretral sfinkter mekanizmasının kendi yetmezliğinden kaynaklı olmak üzere iki tip SÜİ olduğu bildirilmiştir. Ancak hipermobilite ve intrinsik sfinkter yetmezliğinin (İSY) göreceli etkilerini ayırt etmek için standardize edilmiş bir test bulunmamaktadır.

Retropubik işlemlerin amacı mesane boynu ve proksimal üretrayı retropubik bir noktaya sabitlemektir. Bu nedenle üretral hipermobilitenin ön planda olduğu, İSY'nin çok az olduğu durumlarda tercih edilir. Belirgin İSY mevcutsa, başarılı bir mesane boynu ve proksimal üretra açı düzelmesine rağmen SÜİ devam edecektir. Ancak bugün için bu hipotez hala ispatlanamamıştır. Stres inkontinans için birçok tedavi seçeneğinin olması, en etkili işlemin hangisi olduğu konusunda konsensüs oluşmadığını göstermektedir.

Cerrahi tedavi seçiminde cerrahın tercihi, eşlik eden problemler, hastanın anatomik özellikleri ve genel sağlık durumu gibi faktörler etkilidir.

Cerrahi prosedürler;
-RetropubikSüspansiyon Ameliyatları,
-Marshall-Marchetti-Krantz
-Burch
-Paravajinal Onarım
-Laparoskopik Retropubik Süspansiyonlar
-Askı Ameliyatları,
-Pubovajinal Slingler
-Midüretral Slingler
-Üretral Enjeksiyon Ajanları.

Retropubik Süspansiyon Ameliyatları

Açık Retropubik Kolposüspansiyon

Mesane boynu ve proksimal üretra yanındaki dokuların anterior pubik kemiklerin arkasındaki alana cerrahi olarak kaldırılması işlemidir. Alt karın bölgesine yapılan bir insizyonla yapılır. Marshall-Marchetti-Krantz (MMK), Burch ve Paravajinal Onarım olmak üzere farklı prosedürleri vardır.

Kolposüspansyon terimi önceden üretranın vajinal duvar ile asılması anlamında kullanılmıştır. Ancak günümüzde yaygın olarak paraüretral faysa ile birlikte ve bazen de vajen olmadan sadece bu dokunun asılması anlamına gelmektedir.

Marshall-Marchetti-Krantz: Üretranın anterolateral yüzünü simfizis pubis posterioruna ve lateralindeki periosteuma doğru kaldırmak ve sabitlemek için Marshall, Marchetti ve Krantz tarafından 1949 yılında tanımlanmıştır. Süturlar, paraüretral fasya ve vajen ön duvarından geçilerek üretranın her iki yanına yerleştirilir. Vajen

mukozası ve üretra duvarından geçilmemeye dikkat edilmelidir. Proksimalde en üst noktaya konulan sütur mesane boynu seviyesindedir. Daha sonra her bir sütur simfizis pubise bağlanarak mesane boynu ve üretra kaldırılır.

MMK işleminde başarılı tedavi oranları bulunsa da, osteitispubis komplikasyonu gelişmesi nedeniyle ICI komitesi tarafından SÜİ tedavisinde önerilmemektedir.

Burch Kolposüspansiyonu

Burch 1961 yılında üretrovezikal bileşkenin açısını düzelten yeni bir yaklaşım olarak tanımlamıştır. Cerrah parmaklarını vajene yerleştirerek mesane boynunu yukarı kaldırır ve vajen anterolateral duvarı belirgin hale gelir. Bu şekilde sütur geçilmesi kolaylaştırılır. MMK işleminde yapıldığı gibi paraüretral fasyayı içine alan askı süturları aşırı gerginliğine neden olmamak için mesane boynu ve üretraya çok yakın konumlandırılmamalıdır. Süturlar daha sonra özellikle mediolaterale bir yön verilerek, Cooper ligamanındaki ilgili yerlere yerleştirilir (Şekil-1). Süturlar hiçbir şekilde sıkı olarak bağlanmamalıdır. Çoğunlukla, vajinal duvar Cooper ligamanına tam olarak yaklaşmaz ve vajen ile ligamanlar arasında sütur oturmamış gibi boşluk görünür. Ancak temel prensip vajinal duvarı lateral duvara yaklaştırmaktır. İyileşme ile birlikte adezyon oluşumu sağlanır ve üretra ile mesane boynu için geniş bir destek yaratılmış olur. Uzun dönem sonuçlarının da başarılı olması sonucunda, Burch standart açık retropubik kolposüspansiyon işlemi olarak kabul edilmektedir.

Paravajinal Onarım

Bu yöntemde puboservikal fasya, pelvisteki arcus tendineus'a tutturulmaktadır. Yöntemin tanımlanması paravajinal fasyal yırtıkların sistosel gelişimine neden oluşturduğunun anlaşıldığı dönemlere kadar gitmektedir. Paravajinal onarım daha çok anterior vajinal duvar prolapsusunu düzeltmek amacıyla kullanılmaktadır.

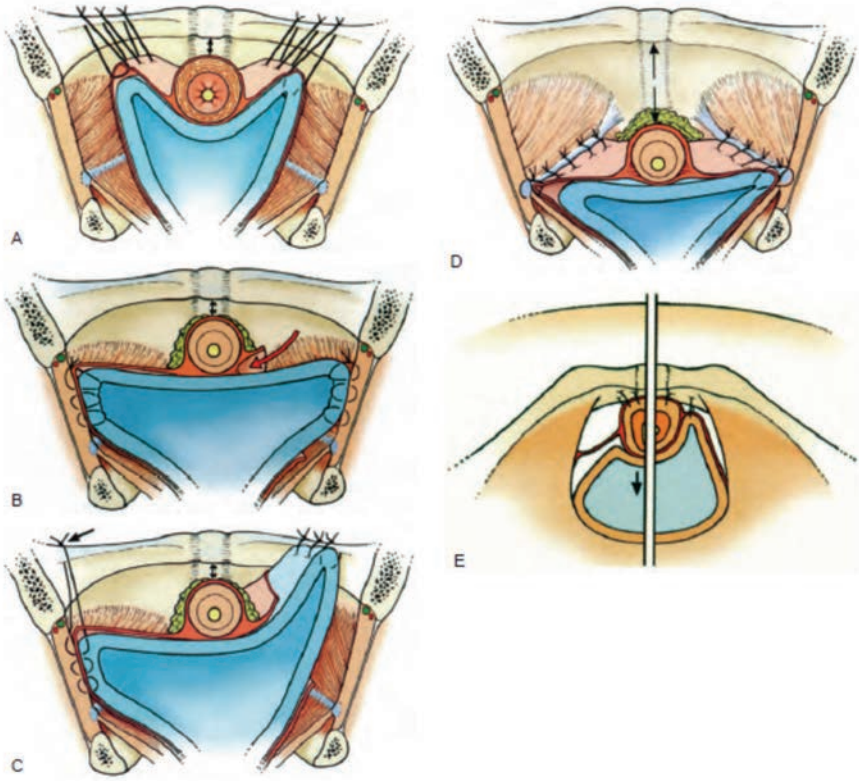
Paravajinal onarım ile kolposüspansiyonu karşılaştıran sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada altı aylık takip sonucunda kolposüspansiyon uygulanan hastalarda başarı oranı %100, paravajinal onarımda ise %72 olarak bulunmuştur.

ICI komitesi raporuna göre, paravajinal tamir tek başına SÜİ olan hastaların tedavisinde önerilmemektedir.

Laparoskopik Retropubik Süspansiyon

Laparoskopik retropubik süspansiyon, ilk olarak MMK üretropeksi işleminin uygulanması ile başlamış ve uygulanan tüm tekniklerde açık cerrahideki prensiplere bağlı kalmışlardır. İntraoperatif daha iyi görüntüleme, postoperatif ağrının daha az olması, hastanede kalış süresinin daha kısa olması ve çabuk iyileşme süreci bu yöntemin avantajlarıdır. Teknik olarak zor olmasına bağlı operasyon süresinin uzaması ve yüksek maliyet ise dezavantajlardır.

Yüksek subjektif kür oranları, hem açık hem de laparoskopik kolposuspansiyon ile ilişkilidir. Objektif kür oranları açık yöntemde daha yüksektir. Laparoskopik yaklaşımda daha yüksek intra-operatif mesane perforasyonu ve post-operatif işeme disfonksiyonu gösterilmiştir. Kolposüspansi-



Şekil 2. ***A.*** Koronal görünüm, Burch Kolposüspansiyonu, ***B.*** Koronal görünüm, Vajino-obturator shelf işlemi çizimi, ***C.*** Soldailiopektineal çizgiye dikilerek güçlendirilmiş vajino-obturator shelf işlemi çizimi, sağda Burch kolposüspansiyonu ***D.*** Koronal görünüm, Paravajinal Tamir, ***E.*** Marshall-Marchetti–Krantz işleminde sütürlerin görünümü ve bu sütürlerin üretra ile yakın komşuluğu

yon ile Midüretral sling (MUS) karşılaştırıldığında ise, uzun dönemde pelvik organ prolapsusu (POP) gelişme riski kolposüspansiyonda daha fazla bulunmuştur.

Minimal invaziv cerrahiye eğilimin arttığı günümüzde, SÜİ cerrahisinde askı ameliyatları tercih edilmektedir.

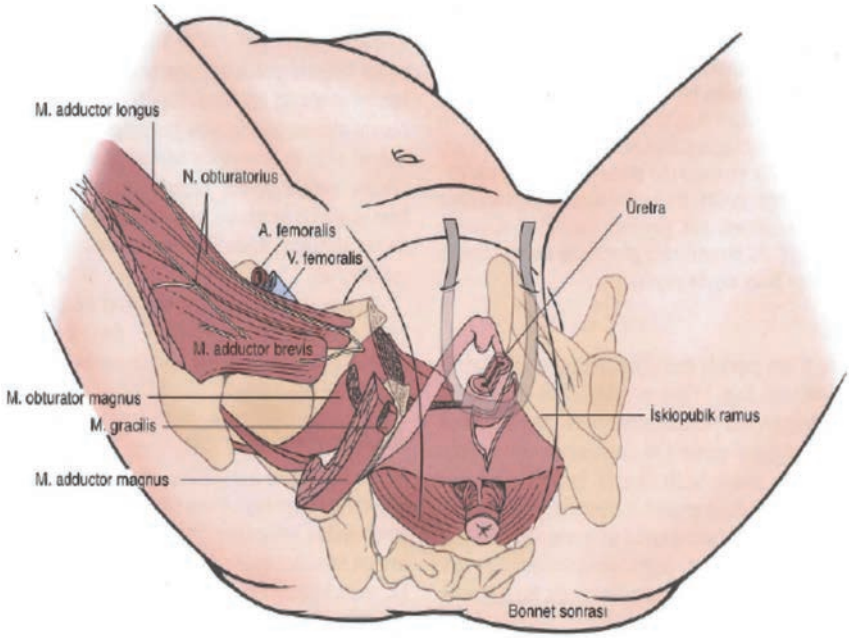
Askı (Sling) Ameliyatları

Günümüzde kadın SÜİ cerrahisinde tercih edilen yöntem üretral slinglerdir. İntraabdominal basınç değişimiyle oluşan etkileri düzenlemek ve üretral hipermobiliteyi düzeltmek için mesane boynuna askı yerleştirilmesi pubovajinal sling'in (PVS) modern tanımıdır.

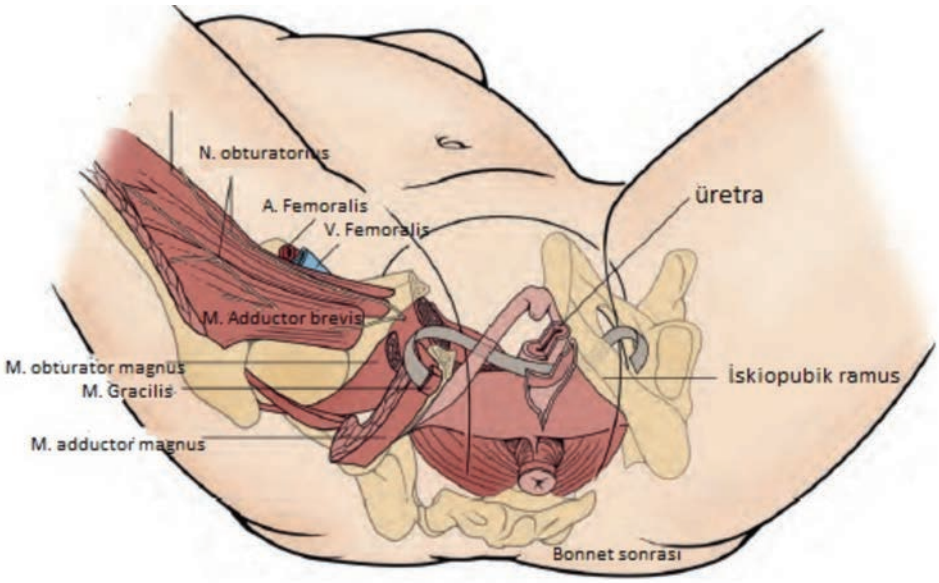
PVS prosedürleri; karısık tip (stres inkontinansın hakim oldugu) üriner inkontinans olgularında, proksimal üretranın kapanma fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilen nöropatik hastalıklarda, cerrahi onarım sonrası doku kaybı gerçekleşebilen üretral divertikül gibi vakalarda, sentetik materyal veya artifisyel sfinkter sonrası üretral erozyon gelisen olgularda ve başarısız inkontinans cerrahisi öyküsü olan hastalarda uygulanabilmektedir.

Geçmişte mesane boynu pubovajinal sling için otolog, kadavra, ksenogreft ve sentetik materyaller kullanılmıştır. Günümüzde, otolog doku olarak rektus kılıfı veya fasya lata kullanılmaktadır. Otolog materyaller, doku reaksiyonu oluşturmamaları ve ihmal edilebilir düzeyde üretral erozyona neden olduklarından, altın standart olarak kullanılmaktadır. Kullanılan sling materyaline bağlı olarak erozyon gelişme insidansı değişmektedir. Sentetik materyaller diğerlerine göre üretrayı 15 kat ve vajinayı 14 kat daha fazla erode ederler. Bu nedenle sentetik materyaller mesane boynu desteği olarak kullanılmamaktadırlar. Sentetik materyal erozyonu, vajinal ve suprapubik ağrı ya da rekürren İYE ile prezente olur. Bu durum PVS'nin komplet çıkarılmasını gerektirir. Otolog PVS'de erozyon nadiren görülür.

Asmussen ve Ulmsten maksimal üretral kapanma basıncının midüretra düzeyinde meydana geldiğini ve kontinan kadınlarda bu kapanma mekanizmasının üretral fonksiyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Günümüzde midüretral slingler Avrupa'da SÜİ'li kadınlar için kullanılan en sık cerrahi müdahaledir. Midüretral askılar retropubik (Şekil-2) ya da transobturator (Şekil-3) yolla yerleştirilebilmektedir. Her iki yöntemin karşılaştırıldığı bir Cochrane meta-analizinde 12 aylık takipte objektif kür oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Retropubik MUS ile kolposüspansiyon karşılaştırıldığında, retropubik MUS hasta tarafından bildirilen sübjektif ve objektif inkontinans başarısını daha iyi sağlamaktadır. MUS kohortlarının uzun dönemli analizlerinde, başarı zamanla azalmasına rağmen on yıl-



Şekil 3. Suprapubik yaklaşımla yerleştirilen midüretralsling (herhangi bir teknik)



Şekil 4. Transobturator yaklaşımla yerleştirilmiş midüretralsling (herhangi bir teknik)

dan fazla süren bir düzelme gösterilmiştir. Komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında ise, retropubik yöntemde daha fazla intraoperatif mesane perforasyonu ve daha yüksek oranda işeme bozukluğu olduğu, transobturator yöntemde ise kasık ağrısı gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Üretral Dolgu Ajanları

Bu prosedürün konsepti, üretranın altında / çevresinde yapay yastıklar oluşturabilen bir ajanın intra veya peri-üretral enjeksiyonunun mesane çıkışındaki direnci artıracağı ve kontinansı kolaylaştıracağı fikrinden kaynaklanmaktadır. Ancak etkinliği diğer cerrahi prosedürlerden daha düşük olduğu, tekrarlanan enjeksiyonların gerekebileceği ve uzun vadeli dayanıklılık ve güvenliğin sağlanmadığı hastayla paylaşılarak, düşük riskli bir prosedür talep eden kadınlara bu yöntem önerilebilir.

Üretral dolgu materyallerinin birbirlerine üstünlükleri arasında bir fark bulunamamıştır. Ancak otolog yağ ve hyalüronik asit daha yüksek yan etki riskine sahiptir. Bu nedenle bu materyallerin uygulanması önerilmemektedir. Periüretral uygulama, transüretral yoldan uygulamaya göre daha yüksek üriner retansiyona neden olabilir.

KAYNAKLAR

1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan. 2021.
2. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/ International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. International urogynecology journal. 2010;21(1):5-26.
3. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA. Campbell-Walsh-Wein Urology 2020.
4. Miller DC, Saigal CS, Litwin MS. The demographic

burden of urologic diseases in America. The Urologic clinics of North America. 2009;36(1):11-27.
5. Wu JM, Vaughan CP, Goode PS, et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women. Obstetrics and gynecology. 2014;123(1):141-148.
6. Wu JM, Hundley AF, Fulton RG, Myers ER. Forecasting the prevalence of pelvic floor disorders in U.S. Women: 2010 to 2050. Obstetrics and gynecology. 2009;114(6):1278-1283.
7. Dooley Y, Kenton K, Cao G, et al. Urinary incontinence prevalence: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. The Journal of urology. 2008;179(2):656-661.
8. 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;48(4):634-641.
9. Biri A, Durukan E, Maral I, et al. Incidence of stress urinary incontinence among women in Turkey. International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction. 2006;17(6):604-610.
10. Minassian VA, Stewart WF, Wood GC. Urinary incontinence in women: variation in prevalence estimates and risk factors. Obstetrics and gynecology. 2008;111(2 Pt 1):324-331.
11. Bø K, Nygaard IE. Is Physical Activity Good or Bad for the Female Pelvic Floor? A Narrative Review. Sports medicine (Auckland, NZ). 2020;50(3):471-484.
12. Patnam R, Edenfield AL, Swift SE. Standing Vs Supine; Does it Matter in Cough Stress Testing? Female pelvic medicine & reconstructive surgery. 2017;23(5):315-317.
13. Guralnick ML, Fritel X, Tarcan T, Espuna-Pons M, Rosier P. ICS Educational Module: Cough stress test in the evaluation of female urinary incontinence: Introducing the ICS-Uniform Cough Stress Test. Neurourology and urodynamics. 2018;37(5):1849-1855.
14. Haylen BT, Lee J, Logan V, Husselbee S, Zhou J, Law M. Immediate postvoid residual volumes in women with symptoms of pelvic floor dysfunction. Obstetrics and gynecology. 2008;111(6):1305-1312.
15. Costantini E, Mearini E, Pajoncini C, Biscotto S, Bini V, Porena M. Uroflowmetry in female voiding disturbances. Neurourology and urodynamics. 2003;22(6):569-573.
16. Tseng LH, Liang CC, Chang YL, Lee SJ, Lloyd LK, Chen CK. Postvoid residual urine in women with stress incontinence. Neurourology and urodynamics. 2008;27(1):48-51.
17. Abrams P, Andersson KE, Apostolidis A, et al. 6th International Consultation on Incontinence. Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and faecal incontinence. Neurourology and urodynamics. 2018;37(7):2271-2272.
18. Ward KL, Hilton P. A prospective multicenter randomized trial of tension-free vaginal tape and colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: two-year follow-up. American journal of obstetrics and gynecology. 2004;190(2):324-331.
19. National Collaborating Centre for Ws, Children's H. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Urinary Incontinence in Women: The Management of Urinary Incontinence in Women. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (UK)National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.; 2013.
20. NICE Guidance – Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management. BJU International. 2019;123(5):777-803.
21. Schick E, Dupont C, Bertrand PE, Jolivet-Tremblay M, Tessier J. Predictive value of maximum urethral closure pressure, urethral hypermobility and urethral incompetence in the diagnosis of clinically significant female genuine stress incontinence. The Journal of urology. 2004;171(5):1871-1875.
22. International Consultation on I, Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein AJ, International Continence S, editors. Incontinence : 5th International Consultation on Incontinence, Paris, February 20122013; [Paris]: ICUD-EAU.
23. Wang AC, Chen MC. A comparison of urethral pressure profilometry using microtip and double-lumen perfusion catheters in women with genuine stress incontinence. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2002;109(3):322-326.
24. Glazener CM, Lapitan MC. Urodynamic studies for management of urinary incontinence in children and adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;1:195.
25. Sirls LT, Richter HE, Litman HJ, et al. The effect of urodynamic testing on clinical diagnosis, treatment plan and outcomes in women undergoing stress urinary incontinence surgery. The Journal of urology. 2013;189(1):204-209.
26. Nager CW, Brubaker L, Litman HJ, et al. A randomized trial of urodynamic testing before stress-incontinence surgery. The New England journal of medicine. 2012;366(21):1987-1997.
27. Torricelli P, Pecchi A, Caruso Lombardi A, Vetruccio E, Vetruccio S, Romagnoli R. Magnetic resonance imaging in evaluating functional disorders of female pelvic floor. La Radiologia medica. 2002;103(5-6):488-500.
28. Lewicky-Gaupp C, Blaivas J, Clark A, et al. "The cough game": are there characteristic urethrovesical

movement patterns associated with stress incontinence? International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction. 2009;20(2):171-175.
29. Morgan DM, Umek W, Guire K, Morgan HK, Garabrant A, DeLancey JO. Urethral sphincter morphology and function with and without stress incontinence. The Journal of urology. 2009;182(1):203-209.
30. Nguyen L, Jhaveri J, Tewari A. Surgical technique to overcome anatomical shortcoming: balancing post-prostatectomy continence outcomes of urethral sphincter lengths on preoperative magnetic resonance imaging. The Journal of urology. 2008;179(5):1907-1911.
31. Chen CC, Gatmaitan P, Koepp S, et al. Obesity is associated with increased prevalence and severity of pelvic floor disorders in women considering bariatric surgery. Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery. 2009;5(4):411-415.
32. Wing RR, Creasman JM, West DS, et al. Improving urinary incontinence in overweight and obese women through modest weight loss. Obstetrics and gynecology. 2010;116(2 Pt 1):284-292.
33. Leshem A, Shimonov M, Amir H, Gordon D, Groutz A. Effects of Bariatric Surgery on Female Pelvic Floor Disorders. Urology. 2017;105:42-47.
34. Kegel AH. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. American journal of obstetrics and gynecology. 1948;56(2):238-248.
35. Dumoulin C, Cacciari LP, Hay-Smith EJC. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;10(10):654.
36. Ghoniem GM, Van Leeuwen JS, Elser DM, et al. A randomized controlled trial of duloxetine alone, pelvic floor muscle training alone, combined treatment and no active treatment in women with stress urinary incontinence. The Journal of Urology. 2005;173(5):1647-1653.
37. 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;45(3):679-686.
38. Bump RC, Voss S, Beardsworth A, Manning M, Zhao YD, Chen W. Long-term efficacy of duloxetine in women with stress urinary incontinence. BJU Int. 2008;102(2):214-218.
39. Maund E, Guski LS, Gøtzsche PC. Considering benefits and harms of duloxetine for treatment of stress urinary incontinence: a meta-analysis of clinical study reports. CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2017;189(5):E194-e203.
40. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;10(10):1405.
41. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. Obstetrics and gynecology. 2001;97(1):116-120.
42. Steinauer JE, Waetjen LE, Vittinghoff E, et al. Postmenopausal hormone therapy: does it cause incontinence? Obstetrics and gynecology. 2005;106(5 Pt 1):940-945.
43. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al: An International Urogynecological Association (IUGA)/ International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic flor dysfunction, Neurourol Urodyn 29(1):4–20, 2010.
44. Marshall FV, Marchetti AA, Krantz KE: The correction of stres incontinence by simple vesicourethral suspension, Surg Gynecol Obstet 88:509–518,1949.
45. Burch JC: Urethro vaginal fixation to Cooper's ligament for correction of stres incontinence, cystocoele and prolapse, Am J ObstetGynecol 81(2):281–290, 1961.
46. Campbell-Walsh Üroloji, 10. Baskı, 2014, Güneş Tıp Kitabevleri, p.2050.
47. White GR: An anatomic operationfor the cure of cystocele, Am J ObstetDisWomen Child 65:286, 1912.
48. White GR: Cystocele—a radical cure by suturing lateral sulci of the vagina to the white line of pelvic fascia. 1909, Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 8:288–292, 1997.
49. Vancaillie TG, Schuessler W: Laparoscopic bladder neck suspension, J Laparoendosc Surg 1(3):169–173, 1991.
50 Dean N, Ellis G, Herbison GP, Wilson D, Mashayekhi A. Laparoscopic colposuspension for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jul 27;7(7):CD002239.
51. Brazzelli, M., Javanbakht, M., Imamura, M., et al. Surgical treatments for women with stres urinary incontinence: the ESTER systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess, 2019. 23: 1.
52. Franzen, K.,Andersson, G., Odeberg, J., et al. Surgery for urinary incontinence in women 65 years and older: a systematic review. Int Urogynecol J, 2015. 26: 1095.
53. Freites J, Stewart F, Omar MI, Mashayekhi A, Agur WI. Laparoscopic colposuspension for urinaryin continence in women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 12. Art. No.: CD002239.
54. Lapitan, M.C., Cody JD. Open retropubic colposus-

pension for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 2: CD002912.
55. Asmussen M, Ulmsten U: On the physiology of continence and pathophysiology of stres in continence in the female, Contrib Gynecol Obstet 10:32–50, 1983.
56. Guerrero KL, Emery SJ, Wareham K, Ismail S, Watkins A, Lucas MG. A randomised controlled trial comparing TVT, Pelvicol and autologous fascial slings for the treatment of stres urinary incontinence in women. BJOG, 2010. 117: 1493.
57. Petros P, Ulmsten U: An integral theory of female urinary incontinence: experimental and clinical considerations, Acta Obstet Gynecol Scand 69(S153):7–31, 1990.
58. Brubaker, L, Richter HE, Norton PA, et al. 5-year continence rates, satisfaction and adverse events of burch urethropexy and fascial sling surgery for urinary incontinence. J Urol, 2012. 187: 1324.
59. Campbell-Walsh Üroloji, 10. Baskı, 2014, Güneş Tıp Kitabevleri, p.2138
60. Campbell-Walsh Üroloji, 10. Baskı, 2014, Güneş Tıp Kitabevleri, p.2158
61. Kirchin, V, Page T, Keegan PE, Atiemo K, Cody JD, McClinton S. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. Cochrane Database SystRev, 2012. 5: CD003881.
62. Kirchin, V, Page T, Keegan PE, et al. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 7: CD003881.
63. Schulz, J.A., Nager CW, Stanton SL, Baessler K. Bulking agents for stres urinary incontinence: short-term results and complications in a randomized comparison of periurethral and transurethral injections. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2004. 15: 261.
64. Abrams, P, Chapple CR, Drake M, El-Neil S, Ludgate S, Smith AR. Synthetic vaginal tapes for stres incontinence: proposals for improved regulation of new devices in Europe. Eur Urol, 2011. 60: 1207.
65. Ford, A.A, Rogerson L, Cody JD, Aluko P, Ogah JA. Mid-urethral sling operations for stres urinary incontinence in women. Cochrane Database SystRev, 2017. 7: CD006375.

Pelvik Organ Prolapsusları

Ahmet TAHRA, Burhan COŞKUN

35 Bölüm

Pelvik organ prolapsusu (POP) uterus, mesane, kolon veya rektum gibi pelvik organlar için gerekli desteğin ortadan kalkması sonucu vajen içine protrüde olması veya vajinal intraoitusu geçmesi olarak tanımlanmaktadır. Prevelansı; klinik çalışmalarda farklı tanımlama kullanılması, tedavi talebi olmayan POP hastalarının çalışmaya dahil edilememesi gibi nedenlerden dolayı halen net değildir. Değişik hasta gruplarından elde edilen sonuçlara göre prolapsusu olan kadınların oranının %3-18 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Vaginal muayene ile %50'lere varan oranda tespit edilebilmektedir. POP için yaşam boyu cerrahi riski %12.6 olarak bulunmuştur. Etiyolojisi halen net olarak anlaşılamamıştır. Etiyolojide suçlanan en önemli faktör doğum olup, doğum sırasında levator aninin genişlemesi, vaginal alanda, ligamanlarda ve fasyalarda özellikle fizik aktivite ile yükün artması ve zamanla bu yükün kaldırılamayacak düzeye gelmesi sonucunda prolapsusun oluştuğu teorisi güncelliğini korumaktadır. Doğum dışında geçirilmiş pelvik cerrahi, obezite ve barsak disfonksiyonu gibi nedenler POP için suçlanan diğer faktörlerdir. Protrüde olan pelvik yapıya göre daha spesifik bir prolapsus tanımlaması yapmak klinik olarak daha anlamlıdır. Anterior kompartman prolapsusu terimi, mesanenin anterior vajinal duvardan herniye olmasını (sistosel); posterior kompartman prolapsusu, rektumun posterior duvardan herniye olmasını (rektosel) tarif etmektedir. Sistosel ve rektosel terimleri, cerrahi ya da radyolojik görüntülemeye ait tanılar olup, bu terimleri muayene bulgusu olarak kullanmak doğru değildir. Vajinal apeksin vajenin intraoitusa doğru herniye olması apikal kompartman prolapsusu olarak adlandırılır. Apikal kompartmanın gerisinde serviks, uterus ve eşlik eden bağırsak içeriği de olabilir (enterosel). POP hastalarının yaklaşık yarısında herhangi bir semptom yoktur. POP'un; hayat kalitesi, cinsel yaşam ve vücut algısı üzerinde olumsuz etkileri mevcuttur. Vajende baskı ya da kitle hissinin yanında, işeme ve dışkılamaya ait semptomlar, tekrarlayan üriner enfeksiyonlar ve cinsel problemler oluşabilir. Bu semptomlardan özellikle üriner semptomlar ve prolapsus birlikteliği

üroloji pratiğinde önem taşımaktadır. Üriner semptomlar anterior kompartman prolapsuslarıyla ilgilidir. Endopelvik fasyanın yapısı nedeniyle defektler birden fazla kompartmanda görülebilir ve bir kompartman birden fazla defekt içerebilir. Bu nedenle POP ve stres üriner inkontinas (SÜİ) birlikteliği sık görülmektedir.

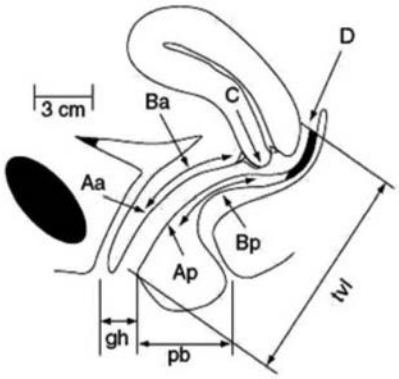
ANAMNEZ

Hastalar, vajinal kitle ya da baskı hissi gibi prolapsus ile doğrudan ilgili semptomlardan ya da işeme, defekasyon ve seksüel disfonksiyona ait semptomlardan yakınabilirler. POP olan hastalarda pelvik taban disfonksiyonu ile ilgili tüm konular sorgulanmalıdır. Anamnezde özellikle doğum öyküsü ve spontan, operatif vajinal (epizyotomi, forseps kullanımı, vakum ile doğum), sezeryan gibi doğum şekilleri, makrozomik bebek, anal sfinkter laserasyonları (üçüncü ve dördüncü derece perineal laserasyonlar veya insizyonlar) sorgulanmalıdır. Hastaların çocuk sahibi olma isteği tedavi planlanması açısından sorgulanması gereken önemli bir konudur. Pek çok çalışmada, pelvik rekonstrüksiyon ve inkontinans ameliyatlarının çocuk isteği tamamlandıktan sonra yapılması gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca POP'a ve inkontinansa neden olabilecek radikal operasyonlar, alt üriner sistem denervasyonuna sebep olan anterior pelvik ekzanterasyon, pelvik adhezyonlar veya üriner fistüller de sorgulanmalıdır. Pelvik tabanın sorgulanması için çok sayıda değerlendirme anketi oluşturulmuştur. Son olarak çok disiplinli bir çalışma grubu; pelvik taban bozukluklarına özgü, hasta tarafından bildirilen sonuçları değerlendirmek için 'IMPACT' başlıklı anketin kullanılmasını önermiştir. Bu sorgulama formunda fekal inkontinans, konstipasyon, üriner inkontinans, prolapsus ve seksüel fonksiyon sorgulanmaktadır.

FİZİK MUAYENE

POP tanısı pelvik muayene ile gerçekleştirilir. Muayenenin öncelikle dorsal litotomi pozisyonunda yapılması daha sonra ayakta yapılması önerilmektedir. Muayeneye inspeksiyonla başlanır. Hastaya normal pozisyondan ve valsalva yaptırılarak bakılır, prolabe olan kompartmanlar not edilir, deri ve mukozadaki lezyonlar ile ülserasyonlar kaydedilir. Spekulum veya Sims ekartörü ile kompartmanların değerlendirilmesi yapılır. Vajene spekulum yerleştirilir ve yavaşça çıkarılır, apeksin yer değiştirmesi not edilir. Anterior kompartman Sims ekartörü ya da spekulumun posterior bacağının posterior vajinal duvara yerleştirilmesi ile değerlendirilir. Bu işlem normal pozisyonda ve valsalva ile yapılır. Benzer şekilde posterior kompartman da değerlendirilir. Bimanuel muayene ile eşlik edebilecek jinekolojik durumların dışlanması da önemlidir. Prolabe olan yapılar genellikle multiple olsa da vajinal muayene sırasında elde edilen bazı bulgular spesifik defekt bölgelerine işaret edebilir. Orta hat defektleri endopelvik faysadaki vertikal defektlerden kaynaklanır. Genellikle üretrovezikal bileşkeyi etkilerler ve SÜİ gelişiminde rol oynarlar. Bu tip defektlerde genellikle vajinal rugalar kaybolur ya da ileri derecede azalır. Paravajinal defetler ise lateral vajinal duvarın arkus tendineus faysasının pelvisten ayrılması sonucu oluşur. Tek ya da çift taraflı gözlenebilir.

Anterior duvar Aa	Anterior duvar Ba	Serviks veya kaf C
Genital Hiatus gH	Perinal cisim pB	Total vajina uzunluk TVL
Posterior duvar Ap	Posterior duvar Bp	Posterior fornix D



Resim 1. POP-Q evrelemesinde kullanılan noktalar

Üretrovezikal açının kaybına ve şiddetli SÜİ gelişmesine neden olur. Paravajinal defektlerin muayenesi bir forseps yardımıyla lateral vajinal duvara yerleştirilerek duvarın yukarı kaldırılmasıyla yapılır. Prolapsusun düzelmesi paravajinal defekt lehine yorumlanır. Genellikle rugalar korunmuştur.

Günlük pratik uygulamada kolay olmasa da klinik araştırmalarda POP derecesini belirlemede standart olarak POP-Q sistemi kullanılmaktadır. Buna göre her kompartmana ait kantitatif ölçümler elde edilir. Himene olan uzaklığına göre 6 adet nokta ölçülür ve elde edilen noktalardan evreleme yapılır (Resim 1) (tablo 1-2). Himenden yukarı da olan noktalar negatif olarak belirtilirken, aşağıdakiler pozitif olarak not edilir. Total vajinal uzunluk dı-

Tablo 1. POP-Q noktaların tanımlanması

Aa	Anterior vajinal duvardan himene 3 cm proksimal uzaklık	-3 ile +3
Ba	Geriye kalan anterior vajinal duvarın en distal pozisyonu	-3 ile TVL
C	Serviks veya vajinal kafın en distal köşesi	
D	Posterior forniks	
Ap	Posterior vajinal duvardan himene 3 cm proksimal uzaklık	-3 ile +3
Bp	Geriye kalan posterior vajinal duvarın en distal pozisyonu	-3 ile TVL
Genital hiatus (gh): Eksternal üretral meadan posterior orta hat himene olan mesafe **Perineal cisim (pb):** Gh'nin posterior sınırından anal açıklığın ortasına kadar mesafe **Total vajinal uzunluk (TVL):** D ve C noktaları normal pozisyonlarına geldiğinde vajinanın derinliği		

Tablo 2. POP-Q Evreleme sistemi

EVRE 0	Aa, Ap, Ba, Bp = -3 cm ve C veya D ≤ - (tvl-2) cm
EVRE 1	Evre 0 kriterleri karşılanmamakla birlikte önde gelen köşe < -1 cm
EVRE 2	Önde gelen köşe ≥ 1cm fakat ≤ +1cm
EVRE 3	Önde gelen köşe > +1 cm fakat < + (tvl-2) cm
EVRE 4	Önde gelen köşe ≥ + (tvl-2) cm

şındaki tüm ölçümler valsalva ile gerçekleştirilir.

BADEN - WALKER HALFWAY SİSTEMİ

POP değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer sistem Baden-Walker Halfway sistemidir. Prolapsusun düzeyi, vajenin alt bölgesinden her birine 0–4 arasında bir rakam verilerek kaydedilir. Bu sistemde O: normal pozisyonu, 1: hymene olan mesafenin yarısına kadar, 2: hymene ulaşan, 3: hymenden sonra yarı mesafeye kadar, 4: mümkün olan maksimum prolapsusu temsil etmektedir.

BASİTLEŞTİRİLMİŞ PELVİK ORGAN PROLAPSUS SINIFLANDIRMA SİSTEMİ

Hymen referans noktasına göre serviks, posterior forniks, ön ve arka vajinal duvar olmak üzere toplam 4 nokta kriter alınarak ölçüm yapılmıştır. Her bir nokta için Tablo 3'de gösterildiği gibi prolapsusun evresi derecelendirilmiştir.

GİZLİ İNKONTİNANS VE PROLAPSUS REDÜKSİYON STRES TESTİ

Gizli inkontinans, prolapsusu olan ve günlük hayatında üriner inkontinans şikayeti olmayan bir hastanın klinik veya ürodinamik testler sırasında, prolapsusun redükte edilmesiyle birlikte inkontinansın saptanması olarak tanımlanabilir. Bunun yanında bu tanımlama, POP cerrahisi sonrası yeni ortaya çıkan inkontinans durumunu tarif etmek içinde kullanılabilir. Anterior vajinal duvarın ileri evre prolapsuslarının, üretranın kendi üzerine katlanması sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Gizli inkontinans bulunma oranları oldukça değişken olup çalışmalarda %6-83 arası değerler bildirilmiştir. Test sırasında tam olarak prolapsus cerrahisi taklit edilemediği gibi test sırasında üretraya gerilim uygulanabilir veya üretra obstrükte olabilir. Tarif edilen birçok test olmasına rağmen henüz altın standart bir yöntem yoktur. Avrupa Üroloji Derneği nörojenik olmayan kadın alt üriner sistem semptomları kılavuzunda prolapsus redüksiyonu ile stres testi muayenesinin gizli inkontinansı ortaya çıkartabileceği belirtilmektedir.

Redüksiyon için ucu pamuklu çubuklar (Q-tip), halka forsepler, pezerler, ayrılmış spekulum veya elle redüksiyon gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir. İdeal yöntem, redüksiyonun hasta ayaktayken yapılmasıdır. Bunlar içerisinde pezerlerin kullanımı, ürodinamik olarak stres inkontinansı göstermede en az etkili olandır. Pezerler, maksimal üretra kapanma basıncını ve fonksiyonel üretral uzunluğu artırdığından, yanılgıya neden olabilir. Test gerçekleştiri-

Tablo 3. Basitleştirilmiş Pelvik Organ Prolapsus Sınıflandırma Sistemi

EVRE 1	Prolapsusun en distal bölümü, hymenin 1 cm'den fazla üzerindedir.
EVRE 2	Prolapsusun en distal bölümü, hymenin 1 cm üzeri ile 1 cm altı arasındadır.
EVRE 3	Prolapsusun en distal bölümü, hymenin 1 cm altından daha fazla dışarı çıkar.
EVRE 4	Alt genital yolun tam eversiyonudur.

lirken mesanenin en az 300 ml dolu olması önerilir.

ÜRODİNAMİK İNCELEMELER

Fizik muayene sırasında gizli inkontinansı ortaya koymak için uygulanan yöntemlerin yanında ürodinamik incelemeler de bu konuda tam bir doğruluk sağlamamaktadır. Ürodinamik incelemeler prolapsusu redükte ederek veya etmeden uygulanabilir. Detrusor aktivitesini değerlendirmek için ürodinami önemli bir tetkik olup, prolapsus nedeniyle detrusör aşırı aktivitesi veya azalmış detrusör aktivitesi görülebilmektedir. Ürodinamik olarak değerlendirilmesi gereken durumlardan birisi de SÜİ'dir. Yapılan bir retrospektif çalışmada, POP cerrahisi uygulanan kadınlarda üretral kapanma basıncı düşük olanlarda post operatif dönemde anlamlı olarak daha fazla SÜİ gözlendiği bildirilmiştir. Diğer bir çalışmada ürodinamik parametrelerin SÜİ'yi tahmin etmede çok güçlü olmadığı sonucuna varılmıştır.

TEDAVİ

Prolapsus semptomatik hastada tedavi edilmelidir. Cerrahi tedaviden önce pelvik taban eğitimi, yaşam değişiklikleri ve vajinal pezerler önerilebilir. Pelvik taban eğitimi özellikle düşük evredeki prolapsuslarda etkiliyken; pezerler, cerrahi tedavi istemeyen ya da cerrahi için uygun olmayan hastalarda bir seçenek olabilir. Cerrahi endikasyonlar; semptomatik, konservatif tedaviye yanıtsız, çocuk istemi olmayan hastalar olarak özetlenebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık olarak, her on kadından birine POP veya SÜİ nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmaktadır. POP cerrahi tedavi yöntemine karar verilirken prolapsusun lokalizasyonu, derecesi, hastanın seçimi vb. faktörler önemlidir. Vajinal ya da abdominal yolla uygulanan, meş kullanılan veya doğal doku onarımlarını içeren, histerektomi ile birlikte ya da uterusun korunduğu birçok rekonstrüksiyon yöntemi tanımlanmıştır.

ANTERİOR KOMPARTMAN PROLAPSUSLARINDA CERRAHİ

Anterior kompartman defektleri en sık rastlanılan prolapsus tipidir. Temel olarak orta hatta ya da paravajinal bölgede destek kaybı sonucu ortaya çıkmaktadır. Genellikle orta hat defektlerinde vajinal rugalar silinmiş, paravajinal defektlerde ise rugalar korunmuştur. Anterior kompartman prolapsuslarının tedavisinde vajinal ya da abdominal birçok yöntem tarif edilmiştir. Vajinal cerrahilerin kısa hospitalizasyon süresi ve eş zamanlı orta üretra gergisiz slingleri uygulayabilme gibi avantajları söz konusudur.

ANTERİOR KOLPORAFİ

Anterior kolporafi, anterior vajinal kompartman prolapsuslarının tedavisinde sıklıkla kullanılan ve nispeten uygulaması kolay bir vajinal cerrahi yöntemdir. Bu cerrahide amaç puboservikal fasyanın plikasyonunu sağlamaktır. Aslında "puboservikal fasya" gerçek anlamda bir fasyadan çok vajenin mskuler ve serozal tabakasını tanımlamaktadır. Anterior vajinal doğal doku onarımlarının başarısı %30-100 ve

rekürrens oranları %0-92 arasında değişmektedir. Bu yöntem sonrası nüksün sık görülmesinin altında yatan nedenlerden biri paravajinal destek dokusuna onarım yapılmamış olmasıdır. Eşlik eden SÜİ hastalarında, inkontinansa yönelik ek cerrahi girişim uygulanacak ise anterior kolporafi tamamlandıktan sonra gerçekleştirilmelidir. Orta üretra slingleri uygulanacak ise başka bir insizyon yapılmalıdır. Kanama anterior kolporafinin en sık komplikasyonudur ve kan transfüzyonu gerekebilir. Nadir görülen diğer komplikasyonlar; yara yeri enfeksiyonu, disparoni, mesane, üreter ve üretra yaralanmalarıdır.

MEŞ KULLANILAN CERRAHİ YÖNTEMLER

Doğal onarımların yüksek rekürrens oranları, polipropilen meş kullanım fikrini doğurmuştur. Meş kullanılan anterior onarımlar daha yüksek başarıya sahip olmakla birlikte doğal onarımlara göre daha yüksek komplikasyon oranlarını ortaya çıkarmıştır. Meş kullanımı vajinal ekstrüzyon, erozyon, disparoni, pelvik ağrı ve enfeksiyona neden olabilir. Amerika Birlesik Devletleri Gıda ve İlaç Yönetimi Kurumu (FDA); 2008 ve 2011 meş kitlerinin neden olduğu komplikasyonlar ile ilgili uyarıda bulunmuş ve son olarak 2019 yılında transvajinal meş kitlerinin kullanımını yasaklamıştır. Bu uyarı ve yasaklardan sonra meş kitleriyle onarımlarda azalama gözlenmektedir.

PARAVAJİNAL ONARIMLAR

Anterior kompartman prolapsuslarının çoğu lateral defektleri içermektedir. Tarif edilen paravajinal onarımların çoğu açık ya da laparoskopik olarak abdominal yolla yapılmaktadır. Literatürde cerrahi başarı oranları %60-93 arasında değişmektedir. Vajinal yoldan yapılan onarım ise Raz tarafından Four Corner yöntemi olarak tarif edilmiştir. SÜİ tedavisinde de etkili olduğu düşünülen yöntemin uzun dönem sonuçlarının yeterli olmaması nedeniyle günümüzde terk edilmiştir. Zimmern tarafından revize edilen yöntemin uzun dönem sonuçları umut vericidir. Anterior vajinal duvar askısı olarak tanımlanan yöntem, vajinal duvara paralel olarak geçilen ve rektus fasyası üzerine gergisiz olarak bağlanan helikal sutürleri içermektedir. Yüz yirmi bir kadının ortalama 5.8 yıl takibini içeren seride, anterior kompartmanda rekürrens oranı %7.4 iken multipl kompartmanlarda %19 olarak bulunmuştur.

VAJİNAL APEKS PROLAPSUSUNDA TEDAVİ

Özellikle vajinal apeksin eşlik ettiği ileri evre anterior kompartman prolapsus varlığında, abdominal sakrokolpopeksi, sakrospinoz ligaman süspansiyonu, bilateral uterosakral süspansiyon, McCall culdoplasti, ileokoksigeus vault süspansiyonu operasyonları; açık, laparoskopik ve robotik yollar ile uygulanabilmektedir. Bu yönetmeler içinde laparoskopik ya da robotik sakrokolpopeksi ya da vajinal sakrospinöz ligaman fiksasyonu (SSLF) günümüzde popülerdir. Abdominal yöntemler vajinal topografiyi sağlamada daha etkiliyken, vajinal yöntemlerin daha az morbidite ve hızlı iyileşme avantajı mevcuttur. Bununla birlikte lapa-

roskopik ve robotik cerrahi ile birlikte bu dezavantaj ortadan kalkmaktadır.

SAKROSPİNÖZ LİGAMAN FİKSASYONU

SSLF vajinal uzunluğu yeterli olan hastalarda, vajinal yolla uygulanan bir yöntemdir. Sakrospinöz ligaman, spina iskiadika ile kokiks arasında yer alır. Amaç vajinal apeksi sakrospinal ligamanlardan birisine sütüre ederek vajen uzunluğunu koruyan bir onarım gerçekleştirmektir. Özellikle sol tarafta rektum komşuluğu nedeni ile sağ taraf tercih edilmektedir. Sistit (%4.5), kan transfüzyonu gerektiren kanama (%0.5-2.5), rektal yaralanma (%0.6-0.8), mesane yaralanması, ateş veya apse (%4.1) ve gluetal ağrı (%2), sinir hasarı (%1.8) SSLF'nin komplikasyonları arasındadır. Başarı oranları %67-99 arasında değişmekle beraber uzun dönem takibini değerlendiren yeni bir çalışmada 5 yıllık subjektif başarısızlık %41.8, objektif başarısızlık %61.8 olarak bildirilmiştir.

UTEROSAKRAL LİGAMAN SÜSPANSİYONU:

Son yıllarda ilgi duyulan operasyonlardan olan uterosakral ligaman fiksasyonu vajinal veya laparoskopik olarak uygulanabilmektedir. Uterosakral ligamanlar sakrumdan köken alır ve serviksin yakınında seyreder. Başarı apikal kompartman için %98, anterior kompartman için %81 ve posterior kompartman için %87 olarak bildirilmiştir. Uzun dönem takipte objektif başarısızlık %47.5, subjektif başarısızlık %37.4 olarak bildirilmiştir. Üreteral obstrüksiyon (%1.8), kan transfüzyonu (%1.3) ve pelvik organ hasarı (%0.4) görülebilen komplikasyonlardandır.

SAKROKOLPOPEKSİ

Abdominal sakrokolpopeksi, vajinal apeks prolapsus onarımının diğer bir popüler yöntemidir. Açık cerrahi, laparoskopik veya robotik olarak gerçekleştirilebilir. Literatürde %100' e yakın başarı oranı raporlanmıştır. Vajinal yöntemlerle karşılaştırıldığında abdominal sakrokolpopeksi ile daha uzun hastanede kalış süresi ve kan kaybı bildirilmiştir. Laparoskopik ve robotik yöntem ile daha kısa hastanede kalış süreleri ve post operatif ağrı elde edilmiştir. Kanama, ilues, tromboembolik olay sık görülen komplikasyonlardandır. Meş ekstruzyonu riski bu yöntemde de %5-10 dir.

PROLAPSUS VE İNKONTİNANS BİRLİKTELİĞİ:

POP cerrahisi ile birlikte inkontinansa yönelik bir operasyon birlikte uygulanacak ise, tercih edilecek inkontinans cerrahisi POP için seçilen yöntem ile aynı bölgeden olmalıdır. Örneğin sakrokolpopeksi ile birlikte Burch kolposuspansiyon tercih edilebilirken, vajinal bir yöntemde orta üretra slingleri tercih edilebilir. Yine de herhangi bir durumda kolay uygulanmaları nedeniyle orta üretra gevsek slingleri birçok cerrah tarafından tercih edilmektedir. Avrupa Üroloji Derneği nörojenik olmayan kadın alt üriner sistem semptomları kılavuzunda, semptomatik ya da

gizli inkontinansı olan ve POP nedeniyle cerrahi uygulanacak hastalara tüm fayda ve komplikasyonlar anlatılarak eş zamanlı inkontinans cerrahisi önerilmektedir. Kılavuzda ayrıca semptomatik ya da gizli inkontinansı olmayan hastaların yeni gelişebilecek inkontinansa karşı uyarılması gerektiği, profilaktik bir cerrahi girişimin faydasının net olmadığı, ve böyle bir girişimde yan etkilerin olası kazanımların önüne geçebileceği belirtilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Barber MD, Maher C. Epidemiology and outcome assessment of pelvic organ prolapse. International urogynecology journal. 2013 Nov;24(11):1783-90.
2. Wu JM, Matthews CA, Conover MM, Pate V, Jonsson Funk M. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery. Obstet Gynecol. 2014 Jun;123(6):1201-1206.
3. Harding CK, Lapitan MC, Arlandis S, Bø K, Costantini E, et al European Association of Urology Guidelines on Management of Non-Neurogenic Female Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS)EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.2021
4. DeLancey JO. What's new in the functional anatomy of pelvic organ prolapse? Curr Opin Obstet Gynecol. 2016 Oct;28(5):420-9.
5. Giri A, Hartmann KE, Hellwege JN, Velez Edwards DR, Edwards TL. Obesity and pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Am J Obstet Gynecol. 2017 Jul;217(1):11-26.e3.
6. Lowder JL, Ghetti C, Nikolajski C, Oliphant SS, Zyczynski HM. Body image perceptions in women with pelvic organ prolapse: a qualitative study. American journal of obstetrics and gynecology. 2011 May;204(5):441 e1-5.
7. Jelovsek JE, Maher C, Barber MD. Pelvic organ prolapse. Lancet. 2007 Mar 24;369(9566):1027-38. PubMed PMID: 17382829. Epub 2007/03/27. eng.
8. White GR. Cystocele--a radical cure by suturing lateral sulci of the vagina to the white line of pelvic fascia. 1909. International urogynecology journal and pelvic oor dysfunction. 1997;8(5):288-92.
9. Togami JM, Chow D, Winters JC. To sling or not to sling at the time of anterior vaginal compartment repair. Current opinion in urology. 2010 Jul;20(4):269-74.
10. Richardson AC, Lyon JB, Williams NL. A new look at pelvic relaxation. American journal of obstetrics and gynecology. 1976 Nov 1;126(5):568-73.
11. Bordeianou LG, Anger JT, Boutros M, Birnbaum E, Carmichael JC, Connell KA et al. Measuring Pelvic Floor Disorder Symptoms Using Patient-Reported Instruments: Proceedings of the Consensus Meeting of the Pelvic Floor Consortium of the American Society of Colon and Rectal Surgeons, the International Continence Society, the American Urogynecologic Society, and the Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine and Urogenital Reconstruction. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2020;26(1):1-15.
12. 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 oor dysfunction. American journal of obstetrics and gynecology. 1996 Jul;175(1):10-7.
13. 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 Jan-Mar;4(1):75-81.
14. Baden WF and Walker T. Surgical repair of vaginal defects: JB Lippincot; 1992
15. Swift S, Morris S, McKinnie V, Freeman R, Petri E, Scotti RJ, Dwyer P. Validation of a simplified technique for using the POPQ pelvic organ prolapse classification system. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2006 Nov;17(6):615-20
16. Lo TS, Nagashu S, Hsieh WC, Uy-Patrimonio MC, Yi-Hao L. Predictors for detrusor overactivity following extensive vaginal pelvic reconstructive surgery. Neurourol Urodyn. 2018 Jan;37(1):192-199.
17. Lo TS, Chua S, Uy-Patrimonio MC, Kao CC, Lin CH. Clinical outcomes of detrusor underactivity in female with advanced pelvic organ prolapse following vaginal pelvic reconstructive surgery. Neurourol Urodyn. 2018 Sep;37(7):2242-2248.
18. Ellstrom Engh AM, Ekeryd A, Magnusson A, Olsson I, Otterlind L, Tobiasson G. Can de novo stress incontinence after anterior wall repair be predicted? Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2011 May;90(5):488-93.
19. Bhatia NN, Bergman A, Gunning JE. Urodynamic effects of a vaginal pessary in women with stress urinary incontinence. American journal of obstetrics and gynecology. 1983 Dec 15;147(8):876-84.
20. Roovers JP, van Laar JO, Loeld C, Bremer GL, Mol BW, Bongers MY. Does urodynamic investigation improve outcome in patients undergoing prolapse surgery? Neurourology and urodynamics. 2007;26(2):170-5.
21. Brown JS, Waetjen LE, Subak LL, Thom DH, Van

den Eeden S, Vittingho E. Pelvic organ prolapse surgery in the United States, 1997. American journal of obstetrics and gynecology. 2002 Apr;186(4):712-6.
22. Beck RP, McCormick S, Nordstrom L. A 25-year experience with 519 anterior colporrhaphy procedures. Obstetrics and gynecology. 1991 Dec;78(6):1011-8.
23. Weber AM, Walters MD. Anterior vaginal prolapse: review of anatomy and techniques of surgical repair. Obstetrics and gynecology. 1997 Feb;89(2):311-8.
24. Clemons JL, Weinstein M, Guess MK, Alperin M, Moalli P, Gregory WT, et al. Impact of the 2011 FDA transvaginal mesh safety update on AUGS members' use of synthetic mesh and biologic grafts in pelvic reconstructive surgery. Female pelvic medicine & reconstructive surgery. 2013 Jul-Aug;19(4):191-8.
25. Urogynecologic Surgical Mesh Implants. U.S. Food and Drug Administration. April 2019.ww.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/UroGynSurgicalMesh/default.htm (Accessed on June, 2021).
26. Lavelle RS, Christie AL, Alhalabi F, Zimmern PE. Risk of Prolapse Recurrence after Native Tissue Anterior Vaginal Suspension Procedure with Intermediate to Long-Term Followup. J Urol. 2016 Apr;195(4 Pt 1):1014-20. doi: 10.1016/j.juro.2015.10.138.
27. Petri E, Ashok K. Sacrospinous vaginal fixation--current status. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2011 May;90(5):429-36.
28. Jelovsek JE, Barber MD, Brubaker L, Norton P, Gantz M, Richter HE et al. Effect of Uterosacral Ligament Suspension vs Sacrospinous Ligament Fixation With or Without Perioperative Behavioral Therapy for Pelvic Organ Vaginal Prolapse on Surgical Outcomes and Prolapse Symptoms at 5 Years in the OPTIMAL Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 Apr 17;319(15):1554-1565. doi: 10.1001/jama.2018.2827.
29. Margulies RU, Rogers MA, Morgan DM. Outcomes of transvaginal uterosacral ligament suspension: systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2010 Feb;202(2):124-34.
30. Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Apr 30;(4):CD004014. doi: 10.1002/14651858.CD004014.pub5. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 30;11:CD004014.
31. Mueller MG, Jacobs KM, Mueller ER, Abernethy MG, Kenton KS. Outcomes in 450 Women After Minimally Invasive Abdominal Sacrocolpopexy for Pelvic Organ Prolapse. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2016 Jul-Aug;22(4):267-71.
32. Costantini E, Mearini L, Lazzeri M, Bini V, Nunzi E, di Biase M et al. Laparoscopic Versus Abdominal Sacrocolpopexy: A Randomized, Controlled Trial. J Urol. 2016 Jul;196(1):159-65. doi: 10.1016/j.juro.2015.12.089.
33. Brubaker L, Nygaard I, Richter HE, Visco A, Weber AM, Cundi GW, et al. Two-year outcomes after sacrocolpopexy with and without burch to prevent stress urinary incontinence. Obstetrics and gynecology. 2008 Jul;112(1):49-55.
34. Costantini E, Lazzeri M, Bini V, Del Zingaro M, Zucchi A, Porena M. Pelvic organ prolapse repair with and without prophylactic concomitant Burch colposuspension in continent women: a randomized, controlled trial with 8-year followup. The Journal of urology. 2011 Jun;185(6):2236-40.
35. Wei JT, Nygaard I, Richter HE, Nager CW, Barber MD, Kenton K, et al. A midurethral sling to reduce incontinence after vaginal prolapse repair. The New England journal of medicine. 2012 Jun 21;366(25):2358- 67. PubMed PMID: 22716974.

Prostatektomi Sonrası İnkontinans

Ömer BAYRAK, Ömer TURĞUT

36 Bölüm

GİRİŞ

Benign prostat hiperplazisi (BPH) ya da prostat kanseri nedeniyle yapılan prostatektomi sonrası meydana gelen üriner inkontinans, hem hasta hem de hekim için son derecede sıkıntılı bir durumdur. Transüretral rezeksiyon-Prostat (TURP) ya da açık prostatektomi sonrası inkontinans nadir olup, bildirilen oranlar birbirine yakındır (% 0.4-3.3). Buna karşın radikal prostatektomi (RP) sonrası inkontinans oranları son derece geniş bir aralıkta rapor edilmiş (%0.8-87), bu hastaların %95'inde ürodinamik olarak stres üriner inkontinans (SÜİ) gösterilmiştir. RP sonrası inkontinans oranlarındaki bu geniş aralık muhtemelen, ameliyatı yapan hekimin tecrübesi ve inkontinans için standart bir tanımın bulunmamasından kaynaklanmaktadır. Yüksek hasta sayısı olan merkezlerde ise prostatektomi sonrası kontinans oranlarının %91-98 arasında değiştiği bildirilmektedir. Bu merkezlerde, ameliyat sonrası bir yıldan daha uzun süren inkontinans oranının %5'in altına gerilediği vurgulanmaktadır. Prostatektomi sonrası inkontinans (PSİ)'da rol oynayan bir diğer faktör yeni başlayan (de novo) detrusor aşırı aktivitesidir. İnsidansı %2 ile %77 arasında olup, postoperatif birinci yılın sonuna kadar devam edebilmektedir.

Prostatektomi sonrası kontinans oranları; kontinansın tanımına (hiç ıslatma olmaması, ped değişikliğine gerek kalmadan birkaç damla kaçırma, günlük bir ped değiştirme), hastaya bağlı faktörlere (yaş, beden kitle indeksi, üretral uzunluk, prostat volümü, preoperatif kontinans durumu, preoperatif sfinkter yetersizliği, preoperatif detrusor disfonksiyonu) ve cerrahi tekniğe (cerrahın tecrübesi, cerrahi yaklaşım, rezeksiyon tekniği) bağlı değişebilmektedir. Genel olarak 50 yaşından genç erkeklerde kontinans oranları, 70 yaşının üstündekilere göre daha yüksektir. Primer radyoterapi veya kemoterapi sonrası kurtarma RP'si uygulanan hastalarda üriner inkontinans oranlarının arttığı, %50'ler civarında olduğu rapor edilmiştir.

ANATOMİ

Erkekte normal kontinans için stabil ve kompliyan bir detrusor ve sağlam mesane çıkımı gereklidir. Normal erkekteki üriner sfinkter mekanizması proksimal üretral sfinkter ve distal üretral sfinkter olmak üzere iki ayrı fonksiyonel bölüme ayrılabilir. Proksimal üretral sfinkter; mesane boynu, prostat ve verumontanuma kadar olan prostatik üretradan oluşur. Distal üretral sfinkter; verumontanumdan proksimal bulbusa kadar uzanır ve kontinansı sağlayıcı yapıları içerir. Bu yapılar 1- üretral mukoza kıvrımları, 2- düz ve çizgili kas içeren rabdosfinkter, 3- dış paraüretral çizgili kas (levator ani kompleksini de içerir) ve 4- fasyal destek yapılarıdır. Uzun düz kas ve yavaş kasılan çizgili kas liflerinden oluşan rabdosfinkter dinlenme tonusunu ve kontinansın devamını sağlar. Dış paraüretral çizgili kas lifleri ise hızlı kasılan (tip 2) tipte olup, ani abdominal basınç artışlarında kasılarak kontinansı sağlar. Genel kanı, distal üretral sfinkterin otonom (pelvik sinir aracılığıyla) ve somatik (pudendal sinir) sinir sistemi tarafından innerve edildiği yönündedir.

PATOGENEZ

Prostatektomi sonrası inkontinansda; mesane disfonksiyonu, sfinkter disfonksiyonu ya da ikisinin birlikteliği sorumlu tutulmaktadır.

1. Mesane disfonksiyonu

Genel olarak inkontinansa neden olan iki tip mesane disfonksiyonu vardır: İstemsiz kasılmalar (nörojenik veya non-nörojenik detrusor aşırı aktivitesi) ve bozulmuş kompliyans. Her iki durumda da detrusor basıncındaki artış mesane çıkımı ve sfinkterik mekanizma direncini aşarak inkontinansa neden olur.

Prostat cerrahisi geçiren hastaların çoğunda daha önceden var olan, semptomatik olan veya olmayan mesane disfonksiyonu vardır. Bu durum, özellikle BPH nedeniyle TURP yapılan hastalarda daha belirgindir. Cerrahi sonrasında bu hastaların yaklaşık %35'inde detrusor aşırı aktivitesi devam etmektedir. Mesane disfonksiyonu çıkım obstrüksiyonundan bağımsız olarak yaşla ilgili de olabilir. Mesane disfonksiyonunun bir diğer nedeni de cerrahinin kendisidir. TURP sırasında trigona doğru yapılan kesilerde detrusor aşırı aktivitesi olasılığı artmaktadır. RP sonrasında bazı hastalarda görülen azalmış kompliyanstan, cerrahiye bağlı parsiyel mesane denervasyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir.

2. Sfinkter disfonksiyonu

Prostatektomi sırasında proksimal üretral sfinkter çıkarıldığı için idrar kaçırmayı önleyici mekanizma sadece distal üretral sfinktere bağımlı hale gelmektedir. Distal üretral sfinkter veya destek yapılarının operasyon sırasında yaralanması, sinir hasarı ya da önceden oluşmuş hasarlanmalar (preoperatif radyoterapi veya travma) sonucunda üriner inkontinans oluşabilmektedir. Bu tip hasarlar sonucunda hafif dereceli SÜİ'dan total inkontinansa kadar değişen aralıkta semptomlar ortaya çıkabilir.

Transüretral rezeksiyon-Prostat sırasında verumontanumun distalinde rezeksiyon

yapılması sonucunda rabdosfinkterde ya da nöral iletimde hasar oluşabilmektedir. Bu hasar, tipik olarak saat 11 ve 2 arası rezeke edilirken oluşmaktadır.

3. Taşma inkontinansı

Transüretral rezeksiyon-Prostat veya açık prostatektomi sonrasında taşma inkontinansı rezidüel adenoma, mesane boynu kontraktürüne ya da üretra darlığına bağlı olarak gelişebilir. RP sonrası oluşan taşma inkontinansının nedeni genellikle anastomoz darlığıdır. PSİ'lı hastaların yaklaşık dörtte birinde aynı zamanda anastomoz darlığı olduğu, bunun da sfinkter disfonksiyonu etyolojisinde rol oynayan önemli bir faktör olduğu bilinmektedir.

Radikal prostatektomi sonrasında oluşan inkontinansın temel sebebinin sfinkter disfonksiyonu olduğu düşünülmekle birlikte, birçok hastada birlikte mesane disfonksiyonu olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Risk Faktörleri

Prostatektomi adayı hastalarda preoperatif olarak inkontinans risk faktörleri arasında; ileri yaş, obezite, diyabet, preoperatif erektil disfonksiyon, geçirilmiş TURP cerrahisi ve radyoterapi sayılabilir. Elbette bu faktörler modifiye edilemez ama operasyon öncesinde hastaların bilgilendirilmesi ve potansiyel diğer tedavi yöntemlerinin dikkate alınması açısından yararlı olabilir. RP' de modifiye edilebilir intraoperatif faktörler ise; sfinkterin titiz preparasyonu, sfinkter koruyucu anastomoz tekniği, mümkün olduğunca üretrayı uzun bırakma ve mesane boynu koruyucu teknik uygulanmasıdır. Rocco tarafından popülarize edilen posterior rabdosfinkter restorasyonunun, kontinansın erken kazanılmasına katkı sağladığı yönünde veriler olsada, bu konuda yapılmış bir randomize prospektif çalışmada erken kontinans oranlarında farklılık gözlenmemiştir. Henüz çalışma aşamasında olan diğer cerrahi modifikasyonlar ise komplet intrafasyal prostatektomi, hipotermik sinir koruyucu cerrahi, kişiselleştirilmiş apikal diseksiyon tekniği ve puboprostatik ligaman koruyucu tekniktir. Sinir koruyucu teknik uygulanmasının kontinansa etkisi ise tartışmalıdır. Bu konuda yapılmış geniş serili çalışmalarda, sinir koruyucu teknik uygulamasının değil, preoperatif erektil fonksiyonun kontinansta etkili olduğunu göstermektedir. Yine mevcut literatür verileri kontinans oranlarının operasyon sonrası erken dönemde robotik/laparoskopik RP lehine olduğunu göstersede, uzun dönem sonuçları (12. ay) retropubik RP ile aynı olduğunu işaret etmektedir.

Günümüzde, eksternal sfinkter anatomisinin daha iyi anlaşılması ve titiz bir cerrahi teknik uygulanarak, hastaların yaşam kalitesini önemli oranda olumsuz etkileyen bu komplikasyonun bir çok hasta için sadece geçici bir semptom olarak kalması mümkün görünmektedir.

Tanı

Tanıda iki aşamalı bir değerlendirme yapılmalıdır. *Temel değerlendirmede* hikaye (üriner inkontinans sorgulama anketi dahil), işeme günlüğü, fizik muayene ve basit yardımcı testler yeterlidir. Şiddetli inkontinansı olan veya başlangıç tedavisine yanıt alınamayan hastalarda *ileri tanısal*

değerlendirme yapmak gereklidir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) tarafından önerilen, oldukça basit ve kısa bir anket formu olan ''İnkontinans Üzerine Uluslararası Konsültasyon Anketinin Kısa Formu'' (International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form, ICIQ- SF), kolayca ulaşılabilir, kullanılabilir bir ankettir. Bununla beraber, hastaların yaşam kalitesi ve tedavi olma arzusu değerlendirilmelidir.

Stamey'e göre stres idrar kaçırmanın derecesi; hafif (sadece öksürük ya da hapşırma gibi şiddetli stres manevralarıyla oluşan idrar kaçırma), orta (yürüme gibi minimal stres manevralarıyla idrar kaçırma) ya da şiddetli (yatarak istirahat sırasında idrar kaçırma olması) olarak sınıflandırılmıştır. Ped testide üriner inkontinansın değerlendirmesinde invazif olmayan ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Ped testi ile idrar kaçırma miktarının objektif olarak ortaya konması ve kaçırmanın şiddetinin belirlenmesi amaçlanır. Günde <100 gr idrar kaçırma hafif, 100-400 gr orta, >400 gr ağır idrar kaçırma şeklinde sınıflandırılabilir. Yine erkeklerde 1-2 ped/gün; hafif kaçırma, 2-5 ped/gün; orta düzeyde, günde 5 pedden daha fazla kaçıran hastalar ise şiddetli kaçırma grubunda kabul edilerek tedaviye yönlendirilirler. İdrar kaçırmanın derecesini ve rezidü sfinkterik aktiviteyi göstermede; gece idrar kaçırma, idrarı duraksatabilme ve öğleden sonra artan idrar kaçırma, subjektif kriterler olarak kabul edilmektedir.

Basit yardımcı testler: İdrar analizi, PSA, kan üre ve kreatinin seviyelerinin ölçümü, üroflowmetri ve rezidüel idrar ölçümünden oluşmaktadır. Ek olarak ayakta öksürükstres testi yapılarak inkontinansın varlığı değerlendirilebilir.

Ürodinamik Testler: İnkontinansın nedeninin mesane disfonksiyonu mu yoksa sfinkterik yetmezlik mi olduğunun ayrımında ürodinamik testler yardımcı olmaktadır. Dolum sistometrisi 25-50 ml/dk hızında yapılmalı ve belli aralıklarla hastaya valsalva manevrası yaptırılarak kaçak noktası basıncı belirlenmelidir. Üretral basınç profilometrisi, çok fazla yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçları olması nedeniyle klinik değeri sınırlı olan bir yöntemdir. Ürodinamik çalışmalarda yüksek oranda sfinkter yetmezliği gösterilmiş olup, detrusor underaktivitesinin ise %10' un altında olduğu belirtilmektedir.

Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzlarında, ürodinaminin PSİ nedeniyle uygulanacak cerrahinin sonuçlarını öngörebileceğine dair kanıt bulunmadığı bildirilmektedir. Ürodinamide detrusor kontraktilite azlığının yapay üriner sfinkter (YÜS) başarısında herhangi bir etkisi olmadığı rapor edilmektedir. Öte yandan, detrusor kontraktilitesi yetersiz olan bir olguda obstrüktif bir sling yerleştirmenin üriner retansiyon riski oluşturabileceği vurgulanmaktadır.

Üretrosistoskopi: Distal üretral sfinkter ve anastomoz bölgesi üretrosistoskopi ile değerlendirilir. Tedavide YÜS, üretral enjeksiyon uygulamaları ya da darlık cerrahisi planlanıyorsa üretrosistoskopi uygulanmalıdır. Tekrar konumlandırma testi (üretranın tekrar eski pozisyonuna getirilmesi testi) hasta litotomi pozisyonunda fleksibil

sistoskop membranöz üretra distalindeyken yapılmakta; pozitif test, kraniale doğru basınç uygulanmasıyla (direk üretral lümenine doğru değil) membranöz üretrada 1-1,5 cm'lik halkasal koaptasyon izlenmesi olarak tanımlanmaktadır. Bu test idrar kaçırmanın derecesini ve rezidü sfinkterik aktiviteyi göstermede; objektif kriterlerden biri olarak kabul edilmektedir.

TEDAVİ

Tedavi yöntemine karar verilirken inkontinansın tipi, derecesi, nedeni, yaşam kalitesine etkisi ve hastanın tedaviden beklentileri göz önüne alınmalıdır. İnvaziv tedavilere; operasyondan sonraki en az altıncı aydan, ideal olarak birinci yıldan sonra başlanması önerilmektedir.

1. Konservatif Tedavi Yöntemleri

Prostatektomi sonrası inkontinansda ilk 6-12 ay içinde uygulanacak birinci basamak tedavi, invaziv olmayan tedavilerdir. Uluslararası Kontinans Derneği'nin yanı sıra EAU kılavuzlarında; zamanlı işeme, özellikle geceleri fazla olmak üzere sıvı kısıtlaması, kahve, alkol, sigara, baharatlı yiyecekler gibi mesane irritanlarının azaltılması şeklinde yaşam tarzı değişiklikleri PSİ'da önerilmektedir.

Pelvik taban kas egzersizleri (PTKE), invaziv olmayan yöntemler arasında en yaygın uygulanan tedavidir. EAU kılavuzlarında RP yapılan hastalarda kontinansın sağlanmasını hızlandırmak için PTKE önerilmektedir. Bu tedavi biofeedback'le kombine edildiği takdirde tedavinin başarı oranları yükselebilmektedir. Ameliyat öncesi uygulanan PTKE'nin de, RP geçiren hastalarda kontinansın erken dönemde kazanılmasına ek fayda sağladığı belirtilmektedir. PTKE yapamayan hastalarda, pilates ekzersizlerinin PTKE kadar faydalı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu egzersizlerden fayda gören hastaların tedaviye 6-12 ay devam etmesi önerilmektedir.

Prostatektomi sonrası inkontinans tedavisindeki konservatif tedavi yaklaşımlarından; biofeedback tedavi, pelvik taban kaslarının elektriksel stimülasyonu, manyetik innervasyon tedavisi veya bunların kombinasyonlarının; yaşam tarzı modifikasyonu ve PTKE tedavilerine üstünlüğü net olarak gösterilememiştir. PSİ ile başvuran her erkekte mutlaka önerilmesi gereken öncelikli tedavi PTKE'dir. PSİ tedavisinde ilk altı ay- bir yıl boyunca, kontinansın doğal süreç içerisindeki geri dönüşü beklenmeden cerrahi tedaviler uygulanmamalıdır. Yine, açık veya endoskopik cerrahi tedaviler; ilk önce konservatif tedaviler denenip başarısızlıkla sonuçlanması durumunda gündeme gelmelidir.

Günümüzde, erkek SÜİ için onaylanmış farmakolojik bir tedavi yoktur. Ancak, kadın SÜİ tedavisinde, bir seratonin-noradrenalin geri alım inhibitörü olan duloksetin kullanılabilmektedir. Spesifik olarak duloksetin, sakral spinal korddaki Onuf nükleusunda noradrenalin ve seratonin geri alımını engeller. Her iki nörotransmitterin artan konsantrasyonu nedeniyle pudendal motor nöron aktivitesi artar, bu da sırasıyla üretral çizgili kas sfinkter tonusunu artırır ve aynı zamanda detrusoru gevşetir. Son yıllarda duloksetinin erkeklerde PSİ tedavisinde etkinliği gösterilmiştir, ancak erkek SÜİ tedavisinde henüz onay almamıştır. Bu konuda yapılmış az sayıdaki çalışma-

da, duloksetin ile inkontinans epizotlarının sayısında belirgin bir düşüş olduğu gösterilmiştir. EAU kılavuzlarında günlük 80 mg duloksetinin, SÜİ semptomlarında iyileşme sağlayabileceği, geçici düzelmeyi kabul eden erkek hastalara önerilebileceği belirtilmektedir. Cerrahi tedaviye alternatif olarak farmakolojik tedaviyi tercih edenlerde ve cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalarda göz önünde bulundurulması gereken alternatif bir tedavidir. EAU kılavuzlarında da belirtildiği üzere duloksetin önerilen hastalar, yan etkileri hususunda bilgilendirilmeli, doz titrasyonu yapılarak tedaviye başlanılmalı ve kesilmelidir.

Erken dönemde görülen PSİ'da, detrusor aşırı aktivitesinin eşlik edebildiği, yeni başlayan sıkışma (de novo urgency) önemli rol oynayabilir. PSİ'da; AAM semptomları olan hastalara mesane eğitimine ilave olarak antimuskarinik veya beta-3 agonistleri ile farmakoterapi önerilmelidir.

Prostatektomi sonrası inkontinansı bulunan hastaların, invaziv tedaviler öncesinde idrarı absorbe eden pedder ve penis klempleri gibi ilk basamak konservatif tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilmesi önem arz etmektedir.

2. Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Radikal prostatektomiden sonra inkontinans gelişen hastaların %2-5'inde konservatif tedavi girişimlerine rağmen bir yıldan daha uzun süren kalıcı üriner inkontinans görülebilmektedir. Bu hastalar için cerrahi tedavi önerilmektedir.

Enjeksiyon tedavisi: On yıllar boyunca kitle oluşturucu ajan olarak çeşitli maddeler (kollajen, teflon, silikon, otolog yağ, otolog kondrositler, dextranomer/hyaluronik asit kopolimeri) kullanılmıştır. SÜİ tedavisinde kullanılan bir ajanın etkin ve güvenilir kabul edilebilmesi için; immunojenik ve alerjik yapıda olmaması, biyouyumlu, kalıcı ve noneroziv olması, aynı zamanda ağrı yapmaması ve migre olmaması gerekmektedir. Ayrıca minimal fibrozis ile iyileşmeye izin vermeli, uzun süreli kalıcılığını sürdürebilmeli, ve kolayca muhafaza edilebilmelidir. Migrasyon riskinin önlenebilmesi için bu ajanların mikrokristalin ya da mikropolimerik partiküllerinin ortalama 110 mikrometreden büyük ve küresel yapıda olması gerekmektedir. Bugüne kadar tüm bu özellikleri barındıran hiçbir ajan bulunamamış olmakla birlikte bu konuda araştırma ve çalışmalar devam etmektedir.

Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzlarında kitle oluşturucu ajanların PSİ'da kür sağladığı hususunda kanıt bulunmadığı bildirilmektedir. Genel olarak bu ajanların geçici ve kısa dönem etkinliği olduğu belirtilmektedir. Pirolitik karbon mikro kürecikleri (Durasphere), polyacrylamide hydrogel (Bulkamid) ve polydimethylsiloxane (Macroplastique) günümüzde kullanılan ajanlardandır. Otolog yağ dokusunun ve hyaluronik asitin yan etkileri (emboli, lokal abse formasyonu) nedeniyle kitle oluşturucu ajan olarak kullanılmaması gerektiği vurgulanmaktadır. EAU kılavuzlarına göre bir ajanın diğerine üstünlüğü bulunmamaktadır. Çalışmalarda bu ajanların sfinktere değilde, özellikle mesane boynu veya üretraya uygulanması ile etkin sonuçlar alındığı gösterilmektedir.

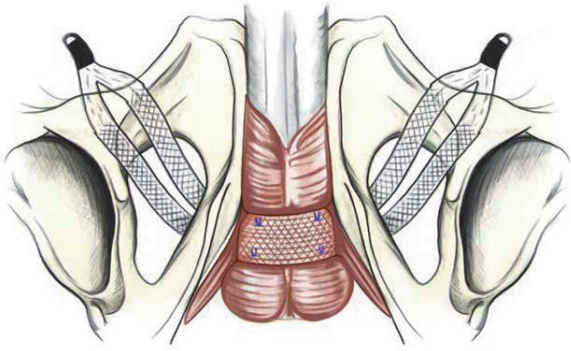
Uzun dönemde tatminkar sonuçlara ulaşmak için enjeksiyonların tekrar edil-

mesi gerekmektedir. TURP sonrasıda SÜİ gelişen hastalarda, kontinansın geri kazanılmasında RP olan hastalara kıyasla daha iyi sonuçlar alınabilmektedir. Daha önce kitle oluşturucu ajan enjeksiyonunun yapılmasının YÜS implantasyonunun postoperatif sonuçlarını olumsuz etkilemediği görülmektedir. Ancak enjeksiyon sonrasında gelişen inflamasyon "frozen" üretraya yol açabilir. Sonuç olarak; sadece hafif-orta derecede inkontinansı olan, kür değilde geçici-kısa dönem bir rahatlama olacağını kabul eden hastalar için önerilmelidir. Şiddetli PSİ' ı olan hastalara bir tedavi seçeneği olarak sunulmamalıdır.

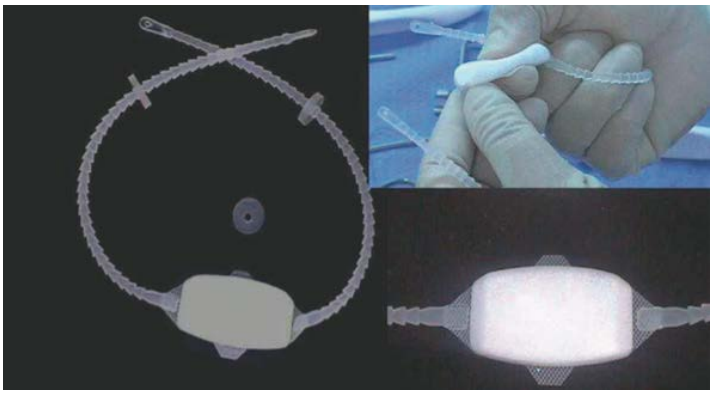
Sabit Askılar: Sfinkter disfonksiyonu tedavisinde üretranın kompresyonunu sağlayan sling prosedürleri de uygulanmaktadır. Sabit slingler üretra altında konumlandırılarak, transobturator veya retropubik yoldan uygulanabilir. İşlemin uygulanacağı hastalar mutlaka rezidüel sfinkter fonksiyonuna sahip olmalıdır. Temelde iki ana tip sabit erkek slinginden bahsedilebilir: Üretral kompresyonla kontinans sağlayanlar (InVance, I-stop TOMS) ve bulber üretranın repozisyonu ile kontinans sağlayanlar (AdVance) (**Şekil 1**). Bazı ülkelerde InVance slingin kullanımı sonlandırılmıştır. Genelde kısa dönem sonuçları olan bu yöntemlerin birbirlerine üstünlüğünü kanıtlayacak veri yoktur. EAU kılavuzlarında hafif ve orta şiddetli PSİ tedavisinde önerilmektedir. Şiddetli inkontinansı olan, radyoterapi görmüş, obez, yapay üriner sfinkter öyküsü ve üretral darlık cerrahisi olan hastaların bu yöntemden çok daha az fayda göreceği, bu hastalara sabit askılar uygulanacaksa olumsuz sonuçlar hususunda hastaların bilgilendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Robot yardımlı RP sırasında yerleştirilen otolog slingin, kontinansın geri dönüşünü postoperatif altıncı ayda iyileştirdiğine dair kanıt bulunmamaktadır.

Sabit sling uygulaması sonrası kür veya tedavi başarısı, birçok çalışmada 24 saat içinde hiç idrar kaçırmama veya sadece 1 ped ıslatma olarak kabul edilmektedir. Bazı yazarlar 24 saatlik ped testinde 2 gramın altında idrar kaçırmayı kür olarak tanımlamaktadır.

Ayarlanabilir Askılar: Operasyon sonrasında gerginliği ayarlanabilir askılar (Re-



Şekil 1. Transobturator male sling TOMS.



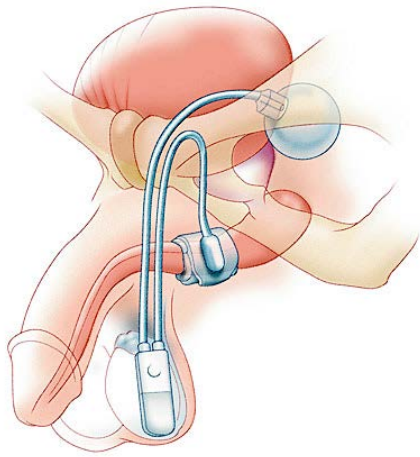
Şekil 2. Argus ayarlanabilir sling.

meex, Argus ve ATOMS) bu gruba girmektedir (**Şekil 2**). Avantajı üretra üzerindeki basıncın, operasyon sonrasında ihtiyaç duyulması halinde tekrar ayarlanabilmesine imkân tanımasıdır. Yöntemler sling çıkarılmadan daha basit müdahalelerle, hasta idrarını kaçırıyorsa idrar kaçırmayacak şekilde slingin gerginliğinin artırılmasını veya idrar yapamıyorsa rahat idrar akımını sağlayacak şekilde basıncın azaltılmasını sağlayabilmelidir.

Avrupa Üroloji Kılavuzlarında ayarlanabilir askıların SÜİ' ta kür veya düzelme sağladığına dair sınırlı sayıda kanıt olduğu bildirilmektedir. Ayarlanabilir askıların diğer erkek askı cerrahilerinden daha etkin olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Sınırlı sayıda yayında ayarlanabilen askıların erken dönemde yüksek çıkartılma oranlarıyla seyrettiği rapor edilmektedir.

Yapay üriner sfinkter: Yeni cerrahi tedavi seçeneklerine rağmen yapay üriner sfinkter (YÜS), halen erkek idrar kaçırmasının cerrahi tedavisinde altın standarttır. AS-721'in ilk olarak piyasaya sürüldüğü 1972 yılından bu yana artifisyel sfinkter günümüzdeki AMS-800'e ulaşılıncaya kadar bir çok defa modifiye edilmiştir **(Şekil 3)**. YÜS; orta ve şiddetli PPİ'ı olan hastalara önerilmektedir. Hastaların yeterli mesane kapasitesi (> 200 mL) olmalı ve inkontinans başlangıcından itibaren en az 6-12 ay süre geçmiş olması tercih edilmektedir.

Üretra üzerinde sürekli yüksek olan oklüzyon basıncı üretral atrofi, erozyon ve enfeksiyona yol açıp YÜS'ün çıkartılmasına



Şekil 3. Yapay üriner sfinkter, AMS-800.

neden olabilir (bazı serilerde %24' ün üzerinde), ancak sonrasında yeniden implantasyonu mümkündür. Yine mekanik arıza nedeniyle de revizyonu yada yeniden implantasyonu yapılabilir. Pelvik radyoterapi hikayesi başarı oranlarını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Ayrıca hastalar, sfinkterin elle kullanılmasını sağlayacak yeterli mental ve fizyolojik yeteneğe sahip olmalıdır.

Hafif (<100 gr)–orta (100-400 gr) derecede idrar kaçırması olan, tekrar konumlandırma testinde bazal sfinkterik aktivite gözlenen, geceleri idrar kaçırmayan ve idrarını duraksatabilen hastalarda askı cerrahileri öncelikli olarak tercih edilebilmektedir. Ancak orta (100-400 gr) - şiddetli (>400gr) derecede idrar kaçırması olan, tekrar konumlandırma testinde bazal sfinkterik aktivite gözlenmeyen, radyoterapi görmüş, başarısız askı cerrahisi veya YÜS cerrahisi geçiren hastalara YÜS önerilmelidir.

ProAct Sistem: Bu yöntemde, üretrayı çevresel olarak sarmalamayan (üretraya sirküler bir bası yoktur), proksimal bulber üretranın her iki yanına hacmi ayarlanabilir balonlar yerleştirilmektedir (**Şekil 4**). Balonların içindeki sıvıyı ayarlamak için titanium portlar skrotuma konulur. İyi sonuçlar elde edebilmek için birkaç kez sıvı ayarı gerekmektedir. Sınırlı hasta serileri olan çalışmalarda üriner kontinansı %45 sağladığı gösterilmiştir. Bu sistem hafif-orta derece inkontinansı olan hastalarda tercih edilmeli, pelvik radyoterapi almış hastalara önerilmemeli ve teknik sorunlar nedeniyle çıkarılma oranlarının %11-%58 arasında olduğu göz önünde bulundurulmalıdır Hasta memnuniyetsizlik oranları %50' ye yakındır. Kılavuzda, YÜS' de olduğu gibi ProAct sisteminde sadece deneyimli merkezlerde yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.



Şekil 4. ProAct sistem.

KAYNAKLAR

1. Augustin H, Pummer K, Daghofer F, Habermann H, Primus G, Hubmer G. Patient self reporting questionnaire on urological morbidity and bother after radical retropubic prostatectomy. Eur Urol. 2002; 42: 112–7.
2. Wessells H, Peterson AC. Surgical procedures for sphincteric incontinence in the male. The artificial genitourinary sphincter and perineal sling procedures. Campbell-Walsh Urology, 10th edition, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012; 2290-305.
3. Bauer RM, Bastian PJ, Gozzi C, Stief CG. Postprostatectomy incontinence: All about diagnosis and management. Eur Urol. 2009; 55: 322-33.
4. Burkhard FC, Bosch JLHR. Cruz F, Lemack GE, Nambiar AK, Thiruchelvam N, Tubaro A. EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. European Association of Urology 2020.
5. Kumar A, Litt ER, Ballert KN, Nitti VW. Artificial urinary sphincter versus male sling for postprostatectomy incontinence-what do patients choose? J Urol. 2009; 181: 1231-5.
6. Bayrak O, Seçkiner İ. Post-prostatektomi inkontinans tedavisinde zamanlama ve konservatif tedavi yöntemleri. Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics. 2015; 8: 16-24.
7. Loughlin KR, Prasad MM. Post-prostatectomy urinary incontinence: a confluence of 3 factors. J Urol. 2010; 183: 871–7.
8. Stone NN, Stock RG. Long-term urinary, sexual, and

rectal morbidity in patients treated with iodine-125 prostate brachytherapy followed up for a minimum of 5 years. Urology. 2007; 69: 338–42.
9. Ficazzola MA, Nitti VW. The etiology of post-radical prostatectomy incontinence and correlation of symptoms with urodynamic findings. J Urol. 1998; 160: 1317-20.
10. Comiter C. Surgery for postprostatectomy incontinence: which procedure for which patient? Nat Rev Urol. 2015; 12: 91-9.
11. Pedriali FR, Gomes CS. Is pilates as effective as conventional pelvic floor muscle exercises in the conservative treatment of post-prostatectomy urinary incontinence? A randomised controlled trial. Neurourol Urodyn. 2016; 35: 615-21.
12. Hall LM, Neumann P, Hodges PW. Do features of randomized controlled trials of pelvic floor muscle training for postprostatectomy urinary incontinence differentiate successful from unsuccessful patient outcomes? A systematic review with a series of meta-analyses. Neurourol Urodyn. 2020; 39: 533-46.
13. Dmochowski RR, Appell RA. Injectable agents in the treatment of stress urinary incontinence in women: where are we now? Urology. 2000; 56: 32–40.
14. Nguyen L, Leung LY. The use of urethral bulking injections in post-prostatectomy stress urinary incontinence: A narrative review of the literature. Neurourol Urodyn. 2019; 38: 2060-9.
15. Çelik H, Altıntaş H. Erkek stres tipi inkontinansta mesane boynu enjeksiyon ve balon uygulamaları. Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi, Onur R, Bayrak O. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015; 377-86.
16. Atan A, Onur R, Balcı M. Erkekte kemik askı slingler ve ayarlanabilir kemik askı slingler. Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi, Onur R, Bayrak O. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015; 387-96.
17. Zorba OÜ, Akça G, Önem K. Erkekte transobturator, retropubik slingler. Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi, Onur R, Bayrak O. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015; 397-406.
18. Soylu A. Erkekte ayarlanabilir slingler. Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi, Onur R, Bayrak O. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015; 407-14.
19. Dinçer M, Özkan A, Onur R. Artifisyel üriner sfinkter. Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi, Onur R, Bayrak O. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015; 415-32.
20. Noordhoff TC, Scheepe JR, Blok BFM. Outcome and complications of adjustable continence therapy (ProACT™) after radical prostatectomy: 10 years' experience in 143 patients. Neurourol Urodyn. 2018; 37: 1419-25.

Alt Üriner Sistemin Nöromüsküler Disfonksiyonu

İbrahim HACİBEY, M. Murat DİNÇER

37 Bölüm

ALT ÜRİNER SİSTEMİN NÖROMUSKÜLER DİSFONKSİYONU

İnsan vücudunun karmaşık sinir yapısına bağlı olarak hastalıklar ve yaralanmalar sonucu oluşan nöromusküler problemler alt üriner sistem disfonksiyonuna neden olmaktadır. Ancak bu problemlerin mekanizmaları hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Patolojinin yerine ve tipine göre, oluşabilecek işeme disfonksiyonları farklılık göstermektedir (Tablo 1). Mevcut patolojiler genelde karakteristik fiziksel ve ürodinamik bulgular verir ve bu bulgulara göre sınıflandırılır (Tablo 2).

Nöroplastisite

Nöroplastisite, sinir sistemi ve innerve ettiği yapıların, yapısal ve işlevsel değişikliğe uğramak için var olan doğal kapasitesini tanımlayan terimdir. Belirli bir seviyeye kadar olan değişiklikler geri dönüşümlü olabilirken belli bir noktadan sonra geri dönüşümsüz olabilir. Dolayısıyla plastisite, disfonksiyona neden olan etkenin ortadan

Tablo 1. Nörolojik hastalıklar ve hasar seviyeleri

İntrakranial (Suprapontin)	Spinal (suprasakral/infrapontin/ üst motor nöron)	İnfrasakral (periferal/alt motor nöron)
• Serebrovasküler hastalık • Demans (Alzheimer, vasküler) • Parkinson • Beyin tümörleri • Mental retardasyon ve serebral palsi • Multiple skleroz • Serebral travma, ensefalit	• Spinal kord yaralanması • Miyelomeningosel ve nöral tüp defektleri • Spinal kord tümör ve enfarktları • Spinal kord enfarktları • Servikal spondilozis • Myelit	• Disk hastalıkları, sakral agenezi • Spinal kord yaralanması • Diabetes mellitus, Herpes enfeksiyonu • B12 vitamin eksikliği • Guillain-Barre sendromu, Porfiria • Sarkoidozis, Myelodisplazi • Kanserler (rektum, serviks…) • Radikal cerrahiler, radyoterapi

kaldırılmasından veya düzeltilmesinden sonra klinik semptomların devam etmesini açıklayabilir. Plastisite sonucunda görülen en belirgin değişimler, sakral spinal kord hasarlarında ve periferik parasempatik innervasyonunun kesilmesi sonucunda görülür **(1)**.

BEYİN SAPI VE BU SEVİYE ÜZERİNDEKİ HASTALIKLAR

Serebrovasküler Hastalık

Serebrovasküler hastalık sekel bırakma ve ölüm oranı yüksek bir hastalık olup 100.000'de 83-160 oranında rastlanmaktadır. Serebrovasküler atak en yaygın görülen şeklidir. Atak geçiren hastaların %75'i hayatta kalmakta ve bunların %10'u geri kalan hayatlarını yatağa bağımlı geçirmektedirler (2).

Akut dönemde serebral şok tablosuna bağlı detrusor arefleksisi, buna bağlı olarak da üriner retansiyon gelişebilir. Ataktan sonraki birkaç hafta ya da ay içerisinde, nörolojik bozukluğun kısmi iyileşmesi veya kalıcı bir nörolojik bozukluk yerleşmesi sonucunda, uzun dönemde en sık görülen disfonksiyon detrusor aşırı aktivitesidir (3). Mesanenin idrar ile doluluğunu algılayan afferent yolak genellikle etkilenmez ve hastada sık idrara çıkma, acil idrara çıkma hissi gözlenir. Serebrovasküler hastalığı olan hastalarda internal sfinkter aktivitesi genelde etkilenmez. External sfinkter aktivitesinin yetersizliği durumlarında acil idrara çıkma hissine inkontinans da eklenebilmektedir.

Serebrovasküler atak sonrası hospitalize edilen hastalarda üriner inkontinans oranı %32-79, taburcu edildikten birkaç ay sonra ise %12-19 arasında görülmüştür. Fowler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, serebrovasküler atak sonrası ilk haftada görülen idrar inkontinansının kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir (4).

Detrusor hipokontraktilitesi ve arefleksisi, serebrovasküler hastalık sonrası kalıcı olabilir. Serebrovasküler hastalık öncesi, alt üriner sistem semptomları mevcut olup, düşük akım ve yüksek rezidüel idrar miktarı olan erkek hastalarda, genel olarak prostatik obstrüksiyon akla gelse de tedavi öncesinde detrusor aktivitesinin değerlendirilmesi adına ürodinamik değerlendirilme önerilmektedir (1).

Serebrovasküler hastalık daha çok ileri yaştaki insanlarda görülen bir patoloji olduğundan, bu hastaların tanısı ve hastalık yönetimi daha karmaşık olabilir; atak öncesi dönemde alt üriner sistem semptomları yönetilebilirken atak sonrası daha kötü bir hal alabilir. Atak sonrası ortaya çıkan bilişsel bozukluk, uygunsuz ve agresif davranış, hareket bozukluğu ve düşük motivasyon gibi nedenler de alt üriner sistem disfonksiyonunun kontrolünü etkileyebilir. Detrusor aşırı aktivitesi tedavisinde kullanılan ve kan-beyin bariyerini aşan M_1 muskarinik reseptörleri inhibe eden farmakolojik ajanlar, önceden var olan konfüzyon, dezoryantasyon gibi mental problemleri kötüleştirebilir (5).

Demans

Beyinde özellikle frontal lobda gri ve beyaz maddenin atrofisine bağlı, ön planda hafıza ve entelektüel fonksiyonların etkilendiği, tam olarak anlaşılamamış bir hastalıktır.

Yaşlılarda Alzheimer hastalığı, demansın temel sebebini oluşturmaktadır (6). İşeme disfonksiyonu, bu hastalarda genelde inkontinans şeklinde seyreder ancak bu durumun detrusor patolojisinden mi yoksa mental problemlerden mi kaynaklandığını söylemek mümkün değildir. Hastaların tedavi uyumları kötüdür. Kan-beyin bariyerini aşan ve muskarinik reseptörleri inhibe eden ajanlar, özellikle Alzheimer hastalığında kortikal kolinerjik uyarı kaybına sebep olduğundan sakıncalıdır.

Beyin Travması

Travma sonrası serebral şok döneminde detrusor arefleksi görülebilir. Kronik dönemde ise eğer lezyon pontin işeme merkezinin üzerinde ise en sık görülen bulgu istemsiz detrusor kasılmalarıdır (1). Bu merkezin üstündeki lezyonlarda detrusor-sfinkter koordinasyonu (detrusor-sfinkter dissinerji olmaz) bozulmaz. Bu merkezin altındaki lezyonlarda ise ek olarak detrusor sfinkter dissinerjisi tabloya eklenebilir.

Beyin Tümörleri

Primer veya metastatik beyin tümörleri mesane fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedir. Özellikle frontal lobu tutan tümörlerde işeme disfonksiyonu ortaya çıkmaktadır (7). Disfonksiyon genellikle kendini istemsiz detrusor kasılmaları ve üriner inkontinans şeklinde gösterir.

Serebellar Ataksi

Genel olarak serebellumu tutan ancak beyin sapı, spinal kord ve dorsal sinir köklerini de etkileyen dejeneratif bir hastalıktır. Tipik olarak üriner inkontinans ve detrusor aşırı aktivitesi görülür. Üriner retansiyon veya yüksek rezidüel idrar hacmi de oluşabilir.

Serebral Palsi

Serebral palsi, tipik olarak yaşamın ilk yılında (potansiyel olarak 3. yaşa kadar) ortaya çıkan, merkezi sinir sisteminin hareket ve işlev yolaklarının hasar görmesinden dolayı oluşan, non-progresif bir klinik tablodur. Sebebi genellikle hipoksi veya enfeksiyondur. Serebral Palsi'li hastalarda çoğunlukla normal işeme fonksiyonu olmakla birlikte, bu hastalarda %30 civarında işeme disfonksiyonu izlendiği rapor edilmiştir (8). Belirgin disfonksiyonu olan Serebral Palsi'li hastalarda yapılan ürodinamik incelemeler, hasarın en sık beyin sapı üstü seviyesinde bulunduğunu göstermektedir. Bu da kendini detrusor hiperrefleksi ve sfinkter sinerjisi (koordinasyon bozulmaz) olarak gösterir.

Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı (PH), primer olarak substantia nigradaki dopaminerjik nöronları etkileyen, etyolojisi tam aydınlatılamamış nörodejeneratif bir hastalıktır (9). Hastalığın klasik semptomları; tremor, rijidite ve bradikinezidir. Bu semptomlar birlikte parkinsonizm olarak adlandırılırlar.

Parkinson hastalığı olanların %35-70'inde alt üriner sistem disfonksiyonu görüldüğü ortaya konmuştur (3). Bu hastalarda daha önceden veya mevcut hastalığa sekonder gelişmiş detrusor aktivite bozuklukları bulunabilir. Semptomların %50 -75'i ani sıkışma hissi, sık idrara çıkma, noktüri ve urge inkontinanstan oluşur (1). En sık

rastlanan ürodinamik bulgu detrusor aşırı aktivitesidir. Dış sfinkter gevşemesinde gecikme ve yetersizlik önemlidir. Bu hastalarda TUR-P kontraendikedir. Bu hastalarda en basit tedaviye bile başlamadan ürodinamik çalışma yapılması zorunludur.

Multi Sistem Atrofisi (MSA)

MSA, Parkinson hastalığı ile semptomlarını paylaşan ve atipik parkinsonizm şeklinde kabul edilen ilerleyici dejeneratif bir nörolojik bozukluktur (8). Hastalarda farklı seviyelerde parkinsonizm, serebellar ataksi, otonomik ve kortikal disfonksiyon izlenebilir. MSA hastalarının önemli bir kısmında üriner semptomlar görülmekte ve semptomlar Parkinson'a göre daha erken ortaya çıkma eğilimi göstermektedir (10). MSA tanısını destekleyen ürogenital kriterler; parkinsonizmden önce var olan veya beraber ortaya çıkan üriner semptomlar, parkinsonizmden önce var olan veya beraber ortaya çıkan erektil disfonksiyon, idrar kaçırma, anlamlı rezidüel idrar volümü ve ürolojik cerrahiden sonra alt üriner sistem işlev bozukluğunun kötüleşmesi olarak sıralanabilir (11). MSA'da görülen ilk üriner belirtiler ani sıkışma hissi, sık idrara gitme ve sıkışma tipi idrar kaçırma şeklindedir ve tanı koyulmasından yaklaşık 4 yıl önce başlar. Santral sinir sistemi alanlarının etkilenmesine bağlı sıklıkla detrusor aşırı aktivitesi görülür, ancak buna otonom sistemin distal kısımları da eklenirse tabloya mesane kompliyansında azalma da eklenebilir. Hastalık ilerledikçe işemenin başlatılmasında ve sürdürülmesinde zorluklar başlar, bu durum kötü prognoz göstergesidir (1). Tetkiklerde düz sfinkter (internal sfinkter) yetersizliği ve çizgili sfinkter (eksternal sfinkter) denervasyonu görülür. MSA'ya bağlı üriner disfonksiyonunun tedavisi zordur. Tedavide amaç genel olarak yeterli depolamayı sağlamaktır. Sıklıkla kullanılan yöntem TAK olmaktadır.

SPİNAL KORDU TUTAN HASTALIKLAR

Multiple Skleroz (MS)

Multiple skleroz özellikle 20-40 yaş arası yetişkinlerde görülen, beyinde ve medulla spinaliste sinir demiyelinizasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Kadınlarda iki kat fazla görülür. En sık görülen semptomlar arasında optik sinir disfonksiyonu, piramidal yol anomalileri, ataksi, bağırsak disfonksiyonu, nörojenik mesane yer alır. Detrusor aşırı aktivitesi ürodinamik olarak tespit edilen en yaygın patolojidir (12). Hastaların %30-65'inde çizgili sfinkter dissinerjisi izlenmekte olup, düz sfinkter çoğunlukla sinerjiktir. Yine hastaların %12-38'inde detrusor kontraktilitesinde bozulma görülür ve bu durum tedaviyi olumsuz etkiler (6). MS hastalarında ciddi ürolojik komplikasyonların görülmesinde en önemli öğeler; erkeklerde çizgili sfinkter dissinerjisi artmış detrusor depolama basıncı (>40 cmH2O) ve kalıcı üretral kateter olarak sıralanmıştır (6).

Spinal Kord Hasarı (SKH)

Spinal kord hasarı, ani ya da şiddetli hiperekstansiyon sonucu vertebral kolonun kırılma ya da dislokasyonuna bağlı oluşan bir durumdur. Bu hastalar; ürolojik olarak

idrar yolu enfeksiyonu, sepsis, üst veya alt üriner sistemde bozulma ve taş oluşumu, otonom hiperrefleksi (disrefleksi) açısından risk altındadırlar (1). Nörolojik defisit derecesi, spinal kordun yaralanma seviyesi ve ciddiyetine göre değişir. Genel olarak sakral spinal kordun üstünde, fakat sempatik çıkışın altındaki tam spinal kord hasarında; detrusor aşırı aktivitesi, lezyon seviyesinin altında hissizlik, düz sfinkter sinerjisi ve çizgili sfinkter disinerjisi sonuçları ortaya çıkar (12). Nörolojik ve ürodinamik bulguların korelasyonu ne kadar yeterli olsa da, bu hastalarda risk faktörleri ve tedavi planlamasında nörolojik muayenenin yerini alamaz.

Spinal Şok

Spinal şok, spinal kord hasarını takiben lezyonun olduğu spinal kord düzeyi ve altında somatik refleks yokluğu ve flask paralizinin kendini gösterdiği, uyarılabilirliğin azaldığı evre olarak tanımlanabilir. Mesane akontraktil ve arefleksiftir. İdrar retansiyonu kaçınılmazdır. Radyolojik olarak mesane düzgün konturde bir görünüme sahiptir ve trabekülasyon yoktur (1). Mesane boynu genelde salimdir. Düz sfinkter fonksiyonu korunmuştur ancak idrar tutma refleksi ve eksternal sfinkterin istemli kontrolü sağlanamaz. Buna rağmen aşırı doluma bağlı taşma inkontinansı olmadıkça inkontinans beklenmez. Spinal şok hastalarında tedavi amacı, mesane depolama basıncını mümkün olduğunca düşük tutmaktır. Bu dönemde temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) çoğu zaman en uygun yöntem olarak kabul görmektedir.

Otonomik Hiperrefleksi (Disrefleksi)

Otonomik hiperrefleksi, spinal kord hasarlı hastalarda T6 seviyesinin üstündeki sempatik yolağın spesifik uyaranlara karşı akut ve aşırı otonomik (öncelikle sempatik) yanıtıdır (8). Klinikte zonklar tarzda baş ağrısı, hipertansiyon ve lezyon seviyesinin üstündeki vücut yapıları ve yüzde kızarma ve terleme şeklinde kendini gösterir. Hipertansiyona rağmen bradikardi tipik olarak eşlik eder. Hemen her zaman detrusor sfinkter dissinerjisi (DSD) görülür. Genellikle mesane veya rektumdan kaynaklı distansiyona sekonder görülen bu durum, çoğu zaman mevcut tıkanıklığın ortadan kaldırılmasıyla son bulur.

İdeal olarak, DSD riski taşıyan hastalarda yapılacak herhangi bir endoskopik işlem, spinal anestezi veya iyi monitörize edilen genel anestezi altında yapılmalıdır. Sistoskopi esnasında 10-20 mg nifedipin verilmesinin kliniği düzeltebileceği ve sistoskopiden 30 dk. önce 10 mg nifedipin verilmesinin ise önleyici olabileceği gösterilmiştir (14). Buna rağmen profilaksi, provakatif işlemler sırasında uygun monitörizasyon gereğini ortadan kaldırmaz.

Vezikoüreteral Reflü (VUR)

Sıklıkla suprasakral spinal kord hasarında karşımıza çıkan VUR oluşumuna, dolum ve boşaltım fazı yüksek mesane basınçları ile enfeksiyonun katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Kronik reflü, üst üriner sistem hasarına ve buna bağlı gelişen kronik böbrek yetmezliği üzerinden hasta sağ kalımında olumsuz sonuçlara neden olabilir (15). Bu hastalarda asıl amaç, alt üriner sistemin

ürodinamisini olabildiğince normalleştirmeye çalışmaktır.

Üriner Sistem Enfeksiyonu

Spinal kord hasarı olan hastalarda sık görülen üriner sistem enfeksiyonu, sadece semptomatik bakteriüri durumlarında tedavi edilmelidir.

Nörospinal Disrafizm

Nörospinal disrafizm; spinal korda ait kemiklerin ya da sinirlerin bütünleşmesini tamamlayamaması, kanalın tam veya kısmi kapanmaması durumlarının geneline verilen addır. Spina Bifida Occulta (sadece vertebral defekt) ve Spina Bifida Cystica (vertebral defekt ve nöral tüp defekti beraber) olarak iki gruba ayrılır. Myelomeningocele, Spina Bifida Cystica'nın %90'ından fazlasını oluşturur ve sekel açısından en yıkıcı durumdur (16). Bu hastalar tipik olarak arefleksif bir mesane ve açık bir mesane boynu ile karşımıza çıkmaktadır. Mesane, eksternal sfinkterin dinlenme basıncına kadar dolar ve sonrasında idrar kaçırma görülür.

Tedavi stratejisi eksternal sfinkter verimliliğini arttırmaya yönelik olmalıdır. Bununla beraber, üretral kapanma basıncının artmasından kaçınılmalıdır. Periüretral enjeksiyon tedavisi, bu tip hastalarda güvenilir bir yöntem olarak öne çıkmaktadır (8). Periüretral enjeksiyonun tek başına yeterli faydayı sağlamaması durumunda, uygun erkek hastalarda prostatik askı prosedürü ile kombine edilebilir. Sonuç olarak bu hastalardaki asıl amaç yüksek depolama basınçlarının önüne geçilmesi olmalıdır.

Tabes Dorsalis ve Pernisiyöz Anemi

Sifilitik miyelopati, mesanede duyu kaybı ve buna bağlı olarak işemenin istemli kontrolünü sağlayan yüksek kortikal merkezlerin hasarı sonrası anlamlı rezidü idrar miktarlarına neden olabilir. Yine tabes dorsaliste olduğu gibi omuriliğin dorsolateral sütunlarında dejenerasyona neden olabilen pernisiyöz anemide de benzer duyusal nörojenik mesane kliniği ortaya çıkabilir.

Poliomyelit

Çocuk felci olan hastalarda mesane etkilenirse üriner retansiyon, detrusor arefleksi ve bozulmamış duyu ile kendini gösteren tipik bir motor nörojenik mesane kliniği ortaya çıkar.

SPİNAL KORDUN DİSTALİNİ TUTAN HASTALIKLAR

Disk Hastalığı

L1 ve L2 seviyelerinden köken alan sakral sinirlerin tümü uygun çıkış yerlerine gidene kadar lomber vertebraların içerisinde bir bütün olarak aşağı inerler. Omurilik distalindeki bu sinir kökü grubuna genel olarak "cauda equina" adı verilir.

Disk prolapsusları genellikle L4–L5 veya L5–S1 vertebral boşluklarından posterolateral yöne doğru oluşur. Az da olsa merkez hattan disk prolapsusu meydana gelebilir ve cauda equina baskı altında kalabilir. Bu hastalarda en sık rastlanan ürodinamik bulgu normal kompliyanslı arefleksif mesanedir. Pelvik taban kaslarında genellikle patoloji izlenmez. Bu bulgulara sahip hastaların hemen hepsi işeme zorluğu ve idrar

retansiyonu ile karşımıza çıkmaktadır (17).

Cauda equina sendromu; anal ve üretral sfinkterlerin istemli kontrolünün, perineal duyunun, cinsel yanıt kaybının beraberlik gösterdiği klinik tabloyu tanımlayan bir terimdir (1). İnsidansı düşük olmakla beraber lomber disk prolapsusuna bağlı meydana gelebilir.

Hastaların hemen hepsinde dolum duyusu kaybolmuş ve akontraktil detrusor mevcuttur ve acil cerrahi sonrasında dahi mesane fonksiyonlarında düzelme görülmez. Cerrahi öncesinde ürodinamik değerlendirme, disk hastalığına bağlı sekel ya da cerrahiye sekonder değişiklilerin ayırt edilmesinde kayda değer tek veri olacağından mutlaka uygulanmalıdır (1).

Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus en sık periferal nöropati nedenidir. Diabetli hastalarda %5-59 oranında alt üriner sistem disfonksiyonu rapor edilmiştir (19). Diabete bağlı gelişen alt üriner sistem semptomları "diyabetik sistopati" olarak tanımlanmıştır (20).

Periferal ve otonomik nöropatiye bağlı ilk olarak mesane duyusu bozulmaya başlamaktadır, patolojik sürecin ilerleyen dönemlerinde distansiyon, aşırı distansiyon ve son olarak dekompansasyon gelişmektedir. Detrusor kontraktilitesi bu seviyede neredeyse kaybolmaktadır. Ancak diyabetik sistopatide en sık karşılaşılan ürodinamik bulgu, muhtemel incelemenin yapıldığı evreye bağlı olarak detrusor aşırı aktivitesi olarak izlenmektedir (1). Klasik ürodinami bulguları bozulmuş mesane duyusu, artmış sistometrik kapasite, azalmış mesane kontraktilitesi ve idrar akımının bozulması şeklinde görülür. Erkeklerde düşük idrar akım hızı mesane çıkım obstrüksiyonunda da görülebildiği için ayrımı iyi yapılmalıdır.

Tedavide ürodinamik incelemelerin esas alınması gereklidir. Erken dönemde, belli bir plana uygun işeme ile kronik distansiyona bağlı detrusor kontraktilitesindeki bozulma ve detrusor dekompansasyonu önlenebilmektedir.

Herpesvirüs Enfeksiyonları

Enfekte olan sakral ganglionlara bağlı gelişen üriner retansiyon ve detrusor arefleksi, viral semptomlardan haftalar sonra dahi ortaya çıkabilir. 1-2 ay içinde spontan iyileşme beklenir.

Radikal Pelvik Cerrahi

Alt üriner sistem disfonksiyonu en çok abdominoperineal rezeksiyon ve radikal histerektomiden sonra görülmektedir (18). Ayrıca kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavilerin de hasara katkısı olabilir. Radikal pelvik cerrahi sonrası işeme disfonksiyonu; genelde mesanede kontraksiyon kaybı veya azalması, çizgili sfinkterde istemli gevşemenin sağlanamamasına sekonder obstrüksiyon bulgularıyla kendini gösterir. Düz sfinkter çoğu zaman fonksiyon göstermez. Mesane kompliyansında azalma da bu hastalarda yaygın olarak görülmektedir. Bu bulguların birlikteliği hastalarda hem depolama hem de boşaltma fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır. Bu hastalarda tedavi hedefi, düşük basınçlı depolamanın sağlanması ve periyodik boşaltım yapılabilmesi olmalıdır. Bu disfonksiyonların

çoğu geçici olacağından cerrahi sonrası en doğru yaklaşım TAK uygulaması olacaktır.

Guillain-Barre Sendromu

Guillain-Barre sendromu (GBS), periferal somatik ve otonom sinir sisteminde inflamatuar demiyelinizasyonla giden ve hayatı tehdit edebilen bir hastalıktır. Çoğunlukla solunum veya gastrointestinal sistemi tutan, bakteri veya viral enfeksiyon sonrası, enfeksiyöz ajana karşı oluşan antikorların nöral dokularla çapraz reaksiyona girmesiyle akut inflamatuar demiyelinizan nöropati olarak kendini gösterir. En sık görülen ürolojik bulgular; üriner retansiyon, sıkışma tipi inkontinans ve işemede güçlüktür. Bu hastalarda akut evre TAK, antikolinerjik terapi gibi geri dönüşümlü yaklaşımlarla takip edilmelidir (1).

Tablo 2. Çeşitli nörolojik hastalıklar veya yaralanmalarda görülen en sık işeme disfonksiyon paternleri (1)

Hastalık	Detrusor Aktivitesi	Kompliyans	Düz Sfinkter	Çizgili Sfinkter
Serebrovasküler hastalık	Aşırı aktif	Normal	Sinerjik	Sinerjik / İstemli kontrolde bozulma
Beyin tümörü	Aşırı aktif	Normal	Sinerjik	Sinerjik
Serebral palsi	Aşırı aktif	Normal	Sinerjik	Sinerjik / Dissinerjik / İstemli kontrolde bozulma
Parkinson hastalığı	Aşırı aktif / Bozulmuş	Normal	Sinerjik	Sinerjik / Bradikinetik
Multi sistem atrofisi	Aşırı aktif / Bozulmuş	Normal / Azalmış	Açık	Sinerjik
Multipl skleroz	Aşırı aktif	Normal	Sinerjik	Sinerjik / Dissinerjik
Suprasakral spinal kord hasarı	Aşırı aktif	Normal	Sinerjik	Dissinerjik
Sakral spinal kord hasarı	Aşırı aktif	Normal / Azalmış	Yetersiz gevşeme / Açık	Sabit tonus
Otonom hiperrefleksi	Aşırı aktif	Normal	Dissinerjik	Dissinerjik
Miyelodisplazi	Aşırı aktif / Arefleksif	Normal / Azalmış	Açık	Sabit tonus
Tabes dorsalis	Bozulmuş / Arefleksif	Normal / Artmış	Sinerjik	Sinerjik
Disk hastalığı	Arefleksif	Normal	Yetersiz gevşeme	Sinerjik
Radikal pelvik cerrahi	Bozulmuş / Arefleksif	Azalmış / Normal	Açık	Sabit tonus
Diyabetes mellitus	Bozulmuş / Arefleksif / Aşırı aktif	Normal / Artmış	Sinerjik	Sinerjik

Alt Üriner Sistem Disfonksiyonuna Neden Olan Çeşitli Nörolojik Hastalıklar

Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS)

HIV enfeksiyonu hem santral hem de periferik sinir sistemini tutabildiğinden, bu hastalıkta alt üriner sistem disfonksiyonu görülmesi muhtemeldir. AIDS ile ilişkili nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu kötü prognoz habercisidir. En sık görülen alt üriner sistem disfonksiyonunun detrusor aşırı aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Yine nöropatik mesane disfonksiyonunun nadir görüldüğü ve hastalığın geç evrelerinde ortaya çıktığı ortaya konmuştur.

Akut Dissemine Ensefalit (ADEM)

Akut dissemine ensefalit çoğunlukla enfeksiyonla birlikte veya enfeksiyona sekonder ortaya çıkan ve merkezi sinir sistemini etkileyen, sebebi bilinmeyen akut inflamatuar demiyelinizan bir hastalıktır. Geniş bir perdede klinik verebilen bu hastalıkta ürolojik semptomlar nörolojik iyileşme ile birlikte düzelirler (1).

Şistozomal Myelopati

Şistozomiazis, alt üriner sistem disfonksiyonundan, mesane çıkım obstrüksiyonuna ve mesane düz kasına infiltre olmasına bağlı kontraktilitesinin bozulmasına kadar çeşitli sonuçlara neden olabilir (8). Semptomlar enfeksiyondan 2 ay ile 5 yıl sonra ortaya çıkabilir.

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

Lupus; vücudun çeşitli dokularında, akut ve kronik enflamasyon ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Bu hastalarda genel olarak mesane kapasitesinde ve idrar akım hızında azalma izlenir. Lupus hastalarında, depolama ve boşaltım fazında disfonksiyon gelişme oranının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu ortaya konmuştur **(1)**.

KAYNAKLAR

1. Campbell-Walsh Urology, 11. edition, Chapter 75. pp. 1761-1795
2. Blaivas JG, Chalkin DC, Chancellor MB, et al: Bladder dysfunction with neurologic disease. Continuum: lifelong learning in neurology 1998; 4: pp. 79-124
3. Wyndaele JJ, Castro D, Madersbacher H, et al: Neurogenic and faecal incontinence. In Abrams P, Cardozo L, Khoury S, (eds): Incontinence. Paris: Health Publicatons, 2005. pp. 1059-1162
4. Fowler CJ: Neurological disorders of micturition and their treatment. Brain 1999; 122: pp. 1213-1231
5. Yokoyama O, Ishiura Y, and Nakamura Y: Animal model with detrusor overactivity caused by cerebral infarction as a useful tool for pharmacological therapeutic approaches. Low Urin Tract Symptoms 2009; 1: pp. S98-100
6. Drake M, Apostolidis A, Emmanuel A, et al: Neurologic urinary and fecal incontinence. In Abrams P, Cardozo L, Khoury S, (eds): Incontinence. EAU-ICUD, 2013. pp. 827-1000
7. Blaivas JG: Non-traumatic neurogenic voiding dysfunction in the adult. AUA Update Series 1985; 4: pp. 1-15
8. Textbook of The Neurogenic Bladder, 3. Edition. pp, 77
9. Lang AE, and Lozano AM: Parkinson's disease. N Engl J Med 1998; 339: pp. 1044-1053
10. Chandiramani VA, Palace J, and Fowler CJ: How to recognize patients with parkinsonism who should not have urological surgery. Br J Urol 1997; 80: pp. 100-104
11. Fowler CJ: Urinary disorders in Parkinson's disease and multiple system atrophy. Funct Neurol 2001; 16: pp. 277-282
12. Guideline on Neuro-urology, European Association of Urology, 2017.
13. Ciancio SJ, Mutchnik SE, Rivera VM, et al: Urodynamic pattern changes in multiple sclerosis. Urology 2001; 57: pp. 239-245
14. Dykstra DD, Sidi AA, and Anderson LC: The effects of nifedipine on cystoscopy induced autonomic hyperreflexia in patients with high spinal cord injuries. J Urol 1987; 138: pp. 1155-1160

15. Hackler RH, Dalton JJ, and Bunts RC: Changing concepts in the preservation of renal function in the paraplegic. J Urol 1965; 94: pp. 107-111
16. Churchill BM, Abramson RP, and Wahl EF: Dysfunction of the lower urinary and distal gastrointestinal tracts in pediatric patients with known spinal cord problems. Pediatr Clin North Am 2001; 48: pp. 1587-1630
17. Bartolin Z, Gilja I, Bedalov G, et al: Bladder function in patients with lumbar intervertebral disk protrusion. J Urol 1998; 159: pp. 969-971
18. Blaivas JG, and Chancellor MB: Cauda equina and pelvic plexus injury. In Chancellor MB, and Blaivas JG (eds): Practical neurourology. Boston: Butterworth-Heinemann, 1995. pp. 155-164
19. Goldman HB, and Appell RA: Lumbar disc disease. In Appell RA (eds): Voiding dysfunction. Totowa (NJ): Humana, 2000.
20. Frimodt-Moller C: Diabetes cystopathy: I. A clinical study on the frequency of bladder dysfunction in diabetes. Dan Med Bull 1976; 23: pp. 267-272
21. Bushman W, Steers WD, and Meythaler JM: Voiding dysfunction in patients with spastic paraplegia: urodynamic evaluation and response to continuous intrathecal baclofen. Neurourol Urodyn 1993; 12: pp. 163-170

İnterstisyel Sistit/Mesane Ağrı Sendromu

Kadir ÖNEM

38 Bölüm

GİRİŞ:

İnterstisyel sistit/ağrılı mesane sendromu (*Interstitial cystitis/painful bladder syndrome IC/PBS*) pelvik ağrı, tekrarlayan sıkışma, sık idrara çıkma ve nokturi gibi depolama semptomlarıyla karakterize kronik bir durumdur[1]. Etyolojisi henüz net olarak bilinmemekle birlikte birçok tedavi alternatifi uygulanmaktadır. Prevelansının kadınlarda %2'den fazla olduğu bildirilmiştir[1]. Klinik olarak semptomlar diğer üro-jinekolojik patolojilere benzemektedir. Hastalar genelde geç tanı alırlar ve hayat kaliteleri üzerine negatif etkileri olmuştur. Bu nedenle ürologlar ve ürolojik jinekoloji ile ilgilenen kadın doğum uzmanları interstisyel sistit kliniği, patofizyolojisi, tanı ve tedavisi hakkında bilgi sahibi olmalıdır.

EPİDEMİYOLOJİ:

Literatürde farklı prevelans oranları rapor eden çalışmalar mevcuttur. Bu farklılıkların nedeni kullanılan tanı yöntemlerinin ve metodolojinin birbirinden farklı olmasıdır. Tek tanımlanabilen risk faktörü cinsiyettir ve kadınlarda erkeklere göre 9 kat daha fazla saptanmaktadır. Kadınlardaki prevelansı 52-500/100.000, erkeklerde is 8-41/100.000 olarak bildirilmiştir [2]. İnterstisyel sistitli hastaların birinci dereceli akrabalarında bu oran 1431/100.000'e çıkmaktadır. Bununla birlike IS/MAS, orta yaşta klinik olarak presente olmaktadır. Pediatrik yaş grubunda da rapor edilmiştir [3]. Fakat bu raporlara rağmen National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK) 18 yaş altındaki hastalarda IS'i dışlamıştır [3].

PATOFİYOLOJİ:

IS'in patofizyolojik nedeni tam anlaşılamamış ve bir konsensus oluşturulamamıştır. Bunun nedeni prevelans çalışmalarına benzer şekilde tanımlamaların farklı oluşudur. Birçok teori IS patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır.

İNFLAMASYON VE MAST HÜCRESİ AKTİVASYONU:

İnflamatuar yanıt, mesane üroepitelyumun yüzeyini parçalamakta ve yapısını bozmaktadır. Bu bozulma afferent duyusal sinir uçlarında up-regulasyona neden olmaktadır. Bununla birlikte mast hücre aktivasyonu ve anti-proliferatif faktör up-regulasyonuda oluşmaktadır [4]. Sonuç olarak bu aktivasyonlar, üro-jinekolojik semptomlarla birlikte ağrı oluşturur. Aktive olan mast hücreleri lenfositleri supstans P ile perinöral alana çeker. Aktive olan lenfositler ise histamin ve lökotrien gibi nöromediatörleri sekrete ederek nörokinin (NK1) ve taşikinin (NK2) gibi reseptörlerin down-regülasyonuna neden olurlar [5].

ÜROTELYAL DİSFONKSİYON/ GLUKOZAMİNOGLİKAN DEFEKTİ:

Glikozminoglikanlar (GAG) multifonksiyonel mukopolisakkaritlerin proteoglikan bir moleküle kovalen bağlanması ile oluşur [6]. GAG'lar mesaneyi döşeyen transizyonel hücrelerin apikal yüzeylerinde bulunmaktadır ve üropatojenlerin ürotelyuma tutunmasını engellemektedir. Ayrıca GAG tabakası idrarın lamina propriaya absorbe edilmesini de engellemektedir. İS'li hastalardaki GAG'lar arasındaki sıkı bağlantılar ve adheziv yapılar özelliklerini kaybederler. Bunun sonucu olarak ürotelyal geçirgenlik artar. Bu protein yapılarının azalması potasyumun lamina propriaya difüze olmasını ve IS'li hastaların semptomlarının prezente olmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla ürotelyal GAG tabakasının azalması IS semptomları ile ilişkilidir ve yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [7].

NİTRİK OKSİT YOLAĞI VE TAMM-HORSFALL PROTEİN(THP):

Üriner nitrik oksit sentaz aktivitesi IS'li hastalarda immünolojik etkenlerden biri olarak tanımlanmıştır. Nitrik oksit prekursörü olan L-argininin oral alımı nitrik oksit ile ilişkili enzimlerin ve metabolitlerinin artışına neden olmuştur [8]. THP ise böbreklerde sentezlenene bir proteindir ve ürotelyumu sitotoksik ajanlara karşı korur. THP'lerinin İS'li hastalarda defektif veya kantitatif olarak az olduğu gösterilmiştir [9].

OTOİMMÜNİTE:

İS'li hastalarda antinükleer antikorun (ANA) yüksek bulunması İC patogenezindeki otoimmüniteyi destekleyen bulgulardan biridir. 1970'li yıllarda otoimmünite ile ilgili olarak CD4+, CD8 +, B lenfositler, plazma hücreleri ile IgA, IgG ve IgM gibi antikorların ürotelyuma bağlı olarak bulunduğu bildirilmiştir [10].

GENETİK PREDİSPOZİSYON:

Waren ve ark. tarafından İS'li hastaların birinci derece yakınlarında 17 kat daha fazla oranda İS tespit edildiği gösterilmiştir [11]. Ayrıca aynı çalışmada monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha fazla oranda İC görüldüğü de bildirilmiştir.

TANI:

Avrupa İS çalışma grubu, aşağıdaki semptom ve belirtilerle İS tanısını koymayı önermektedir;

1. 6 aydan uzun süren pelvik ağrı
2. Sıkışma veya sık idrara çıkma gibi en az bir üriner semptomla birlikte rahatsızlık ve basınç hissi
3. Benzer semptomlara neden olan hastalıkların dışlanması. Genelde İS'li hastaların mesane dolması ile ağrıları presente olur ve idrar yapmakla ağrıları, rahatsızlıkları hafifler.

Tanı sürecinde en azından işeme günlüğü hastalara doldurulup gündelik işeme sıklığı kaydedilmelidir. Ek olarak kantitatif olarak kullanılacak sorgulama formları ile hastalar derecelendirilebilir (O'Leary İnterstisyel semptom ölçeği gibi) [12]. Fizik muayenede vajinit, vulvar veya uretral patolojiler ve lezyonlar tanımlanabilir. Genel olarak uretra ve mesane bazisinde hassasiyet saptanabilir. İlk laboratuvar istemleri arasında muhakkak tam idrar tahlili olmalıdır. Olası bir hematüri durumunda sistoskopi ve sitoloji ile olası maligniteler ekarte edilmelidir. Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzlarında da sistoskopi ile hidrodistansiyon testinin ve gerekli durumlarda biyopsinin önemi vurgulanmaktadır. Sistoskopik bulgu olarak glomerulasyon, kanamalar ve Hunner ülserleri görülebilir. Hunner ülserleri 1914'te Hunner tarafından tanımlanmıştır ve günümüzde İS'lerdeki Hunner lezyonları prognostik olarak ülseratif ve non-ülseratif olarak tanımlanmaktadır. Ülseratif lezyonu olan hastalarda ağrı ve sıkışma semptomları daha fazladır.

Uluslararası Mesane Ağrı Sendromu Çalışma grubu, İS'yi hidrodistansiyon testi, sistoskopi ve biyopsi bulgularına göre sınıflandırmıştır (Tablo 1).

TEDAVİ:

İS tedavisinde birçok tanımlama yapılmıştır ve bu tanımlamalar davranışsal, medikal ve girişimsel tedaviler olarak alt gruplara ayrılabilir. Tedavi modalitelerini birbirleri ile karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaların az olması nedeniyle tedavi algoritması konusunda net bir fikir birliği yoktur. Buna rağmen sonuçları kötü olsa bile, İS için 180'den fazla, tedavi modalitesi tanımlanmıştır [2].

Tablo 1. Uluslararası Mesane Ağrı Sendromu Çalışma grubu Sınıflandırması

	Hidrodistansiyon ve sistoskopi bulguları			
	Yapılmamış	**Normal**	**Glomerulasyon[a]**	**Hunner's Lezyon**
Biyopsi				
Yapılmadı	XX	1X	2X	3X
Normal	XA	1A	2A	3A
Tartışmalı	XB	1B	2B	3B
Pozitif[b]	XC	1C	2C	3C

[a]Sistoskopi: Glomerulasyon Grade 2-3
[b]İnflamatuar infiltrasyon /Detrusor mastositoz/granulasyon/intrafasiküler fibrozis

KONSERVATİF TEDAVİ:

Konservatif tedavi hastaların semptomlarını azaltmada bir parça faydalıdır. Konservativ tedavi seçenekleri arasında ikili işeme, mesane eğitimi ve sıvı kısıtlaması yer almaktadır. Genel olarak hastaların stressindeki azalma, ağrı ve sık idrara çıkmayı da azaltmaktadır. Ek olarak kafein, baharatlı yiyecek, içecekler ve gazlı içeceklerden sakınmak semptomları hafifletebilir.

MEDİKAL TEDAVİ:

Pentosan polisülfat sodyum(PPS):

PPS sentetik bir sülfat polisakkarittir ve defektif GAG yapısını onararak ürotelyal gerçirgenliği azaltmak için kullanılır. Yapılan plasebo kontrollü, çift kör randomize çalışmalarda ağrı, sıkışma ve idrar yapma sıklığının anlamlı derecede iyileştiği bildirilmiştir [13]. Daha uzun süreli tedavide hastaların şikayetlerinin daha fazla düzeldiği bildirilmiştir. PPS'ın yan etkileri %1 ile %80 arasında değişmektedir ve sıklıkla gastrointestinal sistem bozukluğu, baş ağrısı ve yorgunluk rapor edilmiştir.

Antidepresanlar:

Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarında İS için amitriptilin önerilmektedir. Amitriptilin H1 reseptörlerini bloke ederek mast hücre aktivitesini baskılar. Ek olarak amitriptilin norepinefrin ve seratonin geri alımını azaltarak ağrıyı azaltmaktadır. Hastalar genelde basamaklı doz artırımından fayda görürler ve 50 mg /gün doz ile tolere edilebilen yan etki ve fayda sağlanmaktadır [14]. Fakat amitriptilin ciddi oranlarda yan etki profiline sahiptir. Ağız kuruluğu, baş dönmesi ve gastrointestinal yan etkileri %79-88 oranında görülebilmektedir.

İmmünsüpresanlar:

Siklosporin A'nın İS tedavisinde potansiyel olarak etkili olduğu bildirilmektedir. Bu konuyla ilgili yapılan randomize bir çalışmada 64 hastada PPS ile karşılaştırılmıştır. Bir gruba günlük 1.5mg/kg doz Siklosporin A günde iki eşit doza bölünerek verilmiş, diğer gruba ise PPS verilmiştir. 6 ay sonunda siklosporin A grubunda iyileşmenin çok daha iyi olduğu bildirilmiştir (%75 & %19) [15]. Siklosporinin yan etkisi olarak hipertansiyon ve serum kreatinin seviyesinde yükselme ile kendini gösteren renal hasar sayılabilir. Diğer immünsupresanlardan azatioprin ve metotreksat da İS tedavisinde kullanılabilir fakat prospektif çalışmaların yetersiz olması nedeniyle literatür bu konuda bize yeterli bilgi vermemektedir. Amerikan Üroloji Derneği Kılavuzlarında İS tedavisi için uzun dönem steroid tedavisi önerilmemektedir [16].

Antihistaminikler:

Hidroksizin H1 reseptörleri bloke ederek mast hücre aktivasyonunu inhibe etmektedir. Hidroksizin hidroklorid 75 mg/gün'e kadar doz eskalasyonu ile kullanılabilir. Bu ilaçla ilgili yapılan ilk yayınlarda %90'dan fazla fayda sağladığı yönünde bildirimler yapılmıştır. Fakat yakın zamanda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda plaseboyla bir farkının saptanmadığı rapor edilmiştir [17]. Simetidin H2 reseptör an-

tagonistidir ve hidroksizinden daha potens olduğu bilinmektedir. 200mg/gün dozundaki tedavi ile 31 hastada %74 oranında suprapubik ağrı ve nokturi gibi semptomlarda iyileşme olduğu 3 aylık takipte bildirilmiştir [18].

İNTRAVEZİKAL TEDAVİLER:

İntravezikal tedavilerin avantajı olası yüksek sistemik doza bağlı yan etkilerin olmamasıdır. Dezavantajı ise invaziv olması, enfeksiyon riskinin artmış olması ve olası tedavi masraflarıdır.

Dimetil Sulfoksid (DMSO):

DMSO analjezik ve kas gevşetici özelliği olan suda çözülen, kollajenolitik, anti-inflamatuar bir kimyasaldır. Net etki tam olarak anlaşılamamış olsa da İS tedavisinde kullanılmıştır. Uzun etkilidir, ağrı ve sıkışma hissini azaltır. Tedaviye cevap %50-70 arasında değişmektedir. Plasebo kontrollü çalışmalarda plasebo kolunda %18 iyileşme sağlanırken bu oran DMSO kolunda %53 olarak bildirilmiştir [19].

Kondrotin sülfat:

Kondrotin sülfatla yapılan çalışmalar umut vericidir. 24 hasta üzerinde yapılan çalışmada semptomları %50 ila %95 oranında (ortalama %73 oranında) iyileştirdiği rapor edilmiştir. Tedavi protokolü olarak iki hafta botunca haftada iki kez %2'lik kondrotin sülfat ardından haftada bir %0,2'lik kondrotin sülfat verilmiştir. Yine benzer bir çalışmada %0,2'lik kondrotin sülfat instilasyonu ile 13 ay sonunda %92'lik başarı elde edilmiştir [20]. Bu çalışmada ise önce dört hafta süreyle haftalık 40ml instilasyon ardından aylık instilasyonlar yapılmıştır. Kondrotin sülfatın dizüri, bulantı, uretrit gibi yan etkileri bildirilmiştir.

Bacillus Calmette Guerin (BCG):

1990'lu yıllarda BCG tedavisi ile %60' a varan iyileşme oranları bildirilmesine rağmen günümüzde BCG ve DMSO'nun bir etkinliği olmadığı bildirilmektedir. Buna rağmen BCG tedavisi alan hastalarda %50'den fazla irritatif semptomlar görülebilmektedir. AUA kılavuzlarında İS tedavisi için BCG önerilmemektedir [16].

Hyalunorik asit:

Kısa etkili, sülfatlanmamış bir GAG derivesidir. Dört haftalık tedavi sonrasında yanıt oranı %53-56 olarak rapor edilmiştir. 7 haftaya tamamlanan tedavide ise %70 fayda sağlandığı görülmektedir [21]. Benzer çalışmalarda hidrodistansiyon ile birlikte hyaluronik asid verildiğinde tedavinin faydasının %74'e çıktığı bildirilmektedir [22]. Bu tedavi modalitesinin bir dezavantajı ise 24 haftalık süre sonunda etkinliğinin azalması ve fayda sağlamamasıdır.

Vaniloid reseptör agonistleri:

Resiniferatoksin bir vaniloid reseptör agonisti olan capsaisinin bir potent analoğudur. Capsaisin ağrıyı ileten C liflerini desensitize eder ve sonuçta ağrı duyusunu azaltır. Küçük vaka sayılı, plasebo kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterilememiştir [23]. Benzer şekilde AUA kılavuzlarında önerilmemektedir [16].

İNVAZİV TEDAVİ MODALİTELERİ

Botulinumtoksin:

Botulinumtoksin, nöromusküler kavşakta asetilkolin veziküllerinin ekzositozunu engelleyen bir nörotoksindir. Sadece asetilkolin değil diğer nöropeptitlerin de etkisini azaltmaktadır. Bu şekilde hem nöromusküler blokaja neden olmakta hem de nosiseptif etkinliği bulunmaktadır. 24 İS'li kadın hastada yapılan çalışmada trigona yapılan botulinumtoksin enjeksiyonlarıyla üçüncü ayda anlamlı derecede semptomların iyileştiği, 9. ayda dahi hastaların %50 sinin halen fayda gördüğü rapor edilmektedir [24].

Sistoskopi/hidrodistansiyon:

Sistoskopi ile birlikte yapılan yüksek basınçta uzun süreli hidrodistansiyon AUA kılavuzlarında tedavinin istikrarsız olması ve perioperatif yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir [16]. Bununla birlikte hidrodistansiyon halen güvenilir bir tanı aracı olma konusundaki yerini korurken tedavi modaliteleri arasında yerini sağlamlaştıramamıştır. Hidrodiastansiyondaki mukoza görünümü dört dereceye ayrılmıştır.

1. Derece: Normal mukoza
2. Derece: en az iki kadranda peteşiyel kanama
3. Derece: geniş submukozal kanama
4. Derece: Difüz global mukozal kanama

Nöromodülasyon:

Sakral nöromodülasyon farmakoterapiye dirençli aşırı aktif mesane, non obstrüktif üriner retansiyon ve interstisyel sistit (mesane ağrı sendromu) tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemidir. Sakral nöromodülasyon üroloji pratiğinde çoğunlukla S3 (bazen S4) kökünü uyarmak ve işeme refleksini yeniden düzenlemek için kullanılır. İmplantasyon iki aşamaya ayrılır. Birinci aşama test periyodu için implantasyon, ikinci aşama ise IPG'nin takılmasıdır. Birinci aşamada ya geçici elektrod kullanılır ya da quadripolar elektrod kullanılır. Quadripolar elektrod kullanıldığında pozitif cevap alma oranı geçici elektrod kullanımına kıyasla daha fazladır.

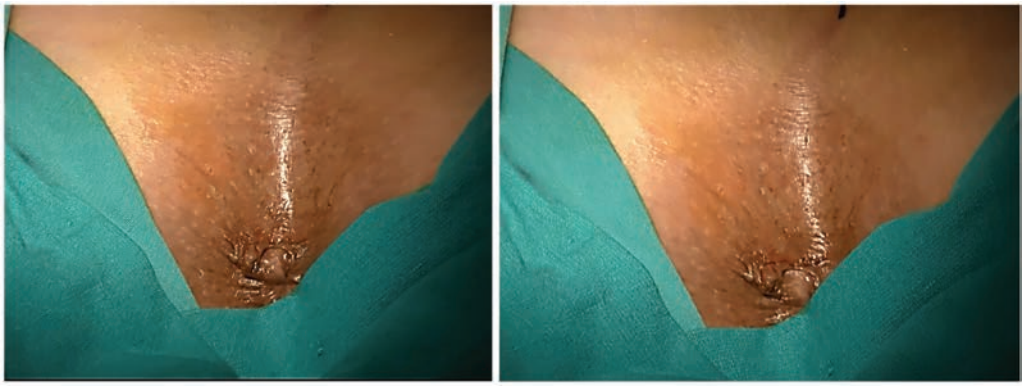
Şekil 1'de sakral nöromodülasyon sırasındaki motor fonksiyonların değerlendirilmesi ve doğru foramenin bulunması gösterilmiştir. Şekil 1-a'da sol tarafa konulan foramen iğnesinin uyarılması ve anüste refleks cevap, Şekil 1-b anal refleks cevap, şekil 1-c'de ise plantar fleksiyon cevap izlenmektedir.

Şekil 2'de sakral nöromodülasyon yapılırken lateral grafi gösterilmiştir.

Genel olarak sakral nöromodülasyon, medikal tedaviden yanıt alınamayan ve cerrahiye gitme ihtimali olan hastalarda kullanılır. FDA'in gerçek bir onayı olmasa da interstisyel sistit komponentinde sıkışma



Şekil 1-a. Foramen iğnesi ile stimülasyon ve anüsteki refleksin görülmesi



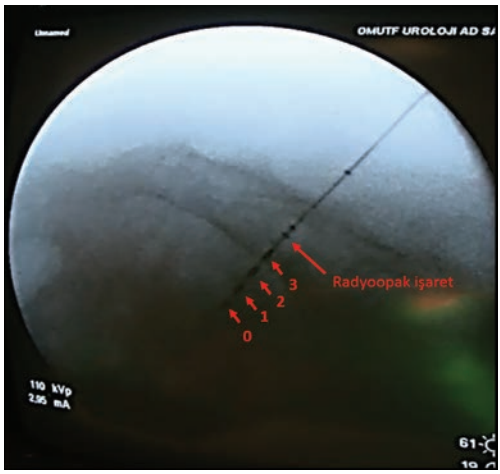
Şekil 1-b. Anal kontraksiyon: Uyarı yapılan tarafa deviasyon dikkati çekmekte



Şekil 1-c. Sol plantar fleksiyon (Ayak tabanındaki kırışıklıklara dikkat ediniz, bu kırışıklıkların artması plantar fleksiyonun göstergesidir)

ve sıkışma tipi inkontinans bulunmasından dolayı, interstisyel sistit tedavisinde SNM kullanılmaktadır. Sakral nöromodülasyon belki de interstisyel sistitin multimodal tedavi alternatifleri arasında olmalı ve interstisyel sistitin bir komponentini tedavi edebilmelidir.

Comiter ve ark. 25 intestisyel sistilli hastanın 17'sine kalıcı implant yerleştirmişlerdir. 14 aylık takip sonucunda hastaların gündüz idrar sıklıkları 17'den 8,7'ye, nokturileri 4,5'tan 1,1'e inmiştir ($p<0,001$). Ortalama işenen hacim 111 ml'den 264 ml'ye yükselmiştir ($p<0,01$). Ortalama ağrı skoru ise 5,8'den 1,6'ya azalmıştır ($p<0,01$). İnterstisyel sistit semptom skoru ve problem skorları sırayla 16,5 ve 14,5'tan 6,8'e ve 5,4'e düşmüştür [25]. Benzer bulguları Whitmore ve arkadaşları da 33 interstisyel sistitli hastadan elde etmiştir [26].



Şekil 2. Floroskopik lateral görünüm: Quadripolar elektrod kılıf içinden ittirilmiş. 0,1 ve 2 numara sakrumun altındayken 3 numara sakrumun içinde.

Chai ve ark. beş interstisyel sistit hastası üzerinde yaptıkları SNM çalışmasında idrarda heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) ve antiproliferatif factor (APF) seviyesini ölçmüşlerdir. SNM'nin bu faktörler üzerinde azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir [27]. Bu analize ek olarak hastaların idrar sıklığı ve ağrı gibi klinik semptomlarının düzeldiği de çalışmada rapor edilmiştir [27].

Literatürdeki derlemeler gözönüne alındığında tek bir hasta grubu için yan etkilerden bahsetmek zordur. Daha sıklıkla urge, urge inkontinans ve üriner retansiyonun dahil edildiği sonuçlar mevcuttur. Brazzelli ve ark. derlemesinde 855 sakral implant yerleştirilen hastanın 282'sinin (%33) revizyona gittiği rapor edilmektedir [28]. En sık reoperasyon endikasyonu stimülatörün yer değiştirmesi ve ağrıya neden olması, elektrotun migrasyonu ve enfeksiyondur. Enfeksiyonlar genellikle antibiyoterapi ile kontrol altına alınabilirler fakat daha derin enfeksiyonlarda sistemin çıkartılması gerekebilir. İmplantasyon bölgesinde ağrı hastaların %25'inde görülmektedir. Elektrot migrasyonu %16, yara yeri problemi ise %7 hastada görülmektedir. Ek olarak barsak fonksiyonlarında değişiklik %6, enfeksiyon %5 ve IPG problemleri %5 oranında saptanmıştır [28]. %15 hastada IPG değiştirilmiştir. %9 hastanın IPG'si ise tümüyle çıkarılmıştır. Bir vakada şüpheli sinir hasarı ve başka bir hastada da nedeni belli olmayan generalize fasikülasyon saptanmıştır [28].

Hiperbarik Oksijen Tedavisi:

Hiperbarik oksijen tedavisi İS'li hastalarda üriner sıkışma hissi ve ağrı palyasyonu sağlamaktadır. Fakat pahalı olması ve hastalığın progresyonunu engellememesi dezavantajıdır [29].

CERRAHİ TEDAVİLER

Cerrahi tedaviler genel olarak medikal ve invaziv tedavilerin etkin olmadığı hasta grubunda tercih edilmektedir. Cerrahi tedavi öncesi hastalar muhakkak tedavinin etkinliği ve olası yan etkiler hakkında bilgilendirilmiş olmalı ve onamları alınmalıdır.

TRANSÜRETRAL REZEKSİYON:

Hunner ülserlerin endoskopik olarak ablasyonu yapılabilir. Randomize olmayan bir çalışmada 77 Hunner lezyonu olan hasta konservatif, fulgurasyon ve rezeksiyon grubuna ayrılmış ve bu şekilde tedavi edilmişlerdir. 12. Ayda her üç grup arasın-

da kısa dönem etkinlikleri ve semptomatik iyileşme oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık ortaya konulamamıştır [30]. Bir diğer çalışmada retrospektif olarak 259 transüretral rezeksiyon uygulanmış hastalardan, 103 semptomatik olan hasta değerlendirilmiştir [31]. 92 hasta semptomlarında %40 iyileşmeyi 3 yıldan fazla süre ile rapor etmiştir. Yazarlar bu tip İS'li hastaların tedavisinde ilk seçenek tedavinin rezeksiyon olması gerektiği üzerinde durmaktadır.

CERRAHİ PROSEDÜRLER:

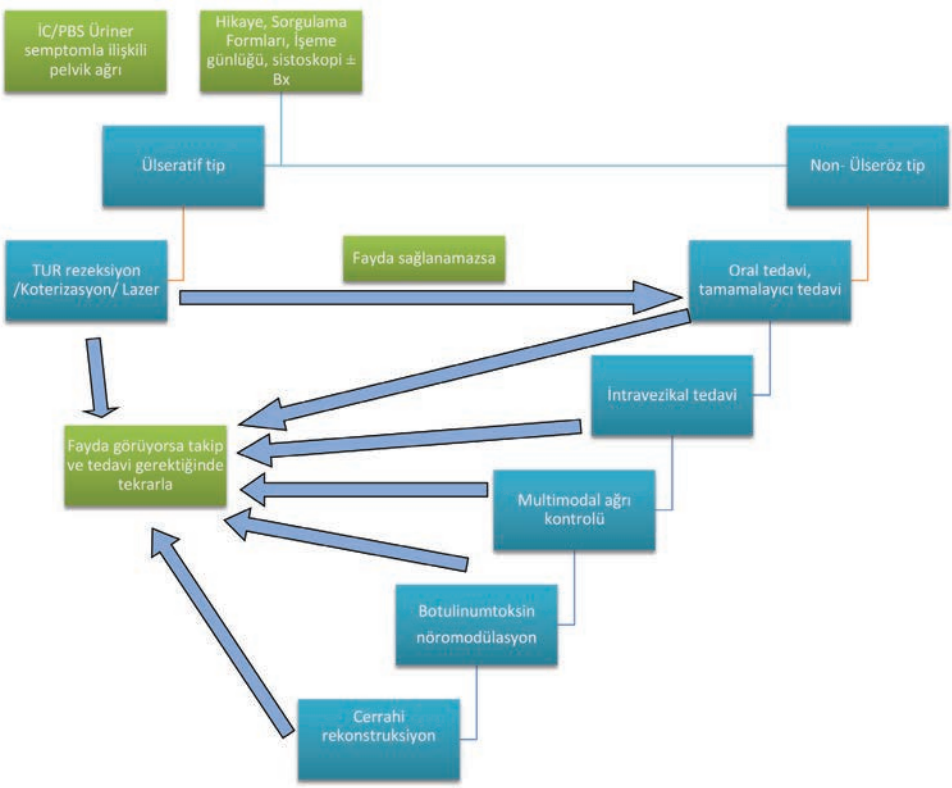
Cerrahi prosedür olarak subtrigonal sistektomi, supratrigonal sistektomi ve radikal sistektomi + uretrektomi ile birlikte üriner diversiyon seçenekleri sunulabilir. Genel manada hiçbir tedaviden fayda görmeyen hastalarda son seçenek olarak sunulabilir. Supratrigonal sistektomi ile birlikte enterosistoplasti kontinanası en iyi koruyan yöntemdir. İleum, ileoçekal bölge ve kolon bu amaçla kullanılabilir. Gastrik augmentasyon genel olarak tercih edilmez çünkü asit sekresyondan dolayı dizüride artış meydana getirebilmektedir. 18 hastanın verilerinin incelendiği çalışmada hastaların %78'inde ağrının tamamen kaybolduğu, %67'sinin ise spontan idrar yapabildiği bildirilmiştir [32]. Fakat geri kalan diğer hastalarda; üretra ve trigondaki ilerleyici hastalık yüzünden, substitüsyonu yapılan mesanede, ilerleyici bir kapasite azalması ve sık idrara çıkma %30 oranında rapor edilmiştir.

Subtrigonal sistektomi, üreteral reimplantasyon ve artmış komplikasyon oranını beraberinde getirir. Subtrigonal sistektomide endikasyon trigonal biyopside hastalığın varlığının gösterilmesidir. Kendi kendine kateterizasyon, cinsel fonksiyon bozukluğu ve işeme güçlüğü yan etkiler arasındadır [33].

Bölümümüzde bahsettiğimiz tedavi modalitelerinin kanıt düzeyleri Tablo 2 de verilmiştir.

Tablo 2. Oral, intravezikal ve girişimsel tedavi modalitelerinin kanıt düzeyleri

Tedavi	Kanıt Düzeyi
Oral Tedaviler	
Pentosan polisülfat (PPS)	1a
Pentosan polisülfat + subkutanöz heparin	1b
Antidepresanlar	1b
İmmünsüpresanlar	3
Antihistaminikler	2b
İntravezikal Tedaviler	
Lidokain + Sodyum bikarbonat	1b
Pentosan Polisülfat	1b
Heparin	3
Kondrotin Sülfat	2b
Mesane Distansiyonu	3
Hidrodistansiyon + botulinumtoksin	1b
BCG etkin değil	1b
Girişimsel Tedaviler	
Koagülasyon	3
Sakral Nöromodülasyon	3
Pudendal Nöromodülasyon	1b
Botulinumtoksin enjeksiyonu	1b
Diyet modifikasyonu	3



Şekil 3. İC tanı tedavi algoritmi [34]

KAYNAKLAR

1. Clemens JQ, Link CL, Eggers PW, Kusek JW, Nyberg LM, Jr., McKinlay JB. Prevalence of Painful Bladder Symptoms and Effect on Quality of Life in Black, Hispanic and White Men and Women. The Journal of Urology. 2007;177:1390-4.
2. Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MCOK, Gao SY, Calhoun EA. PREVALENCE AND INCIDENCE OF INTERSTITIAL CYSTITIS IN A MANAGED CARE POPULATION. The Journal of Urology. 2005;173:98-102.
3. Park JM. Is interstitial cystitis an underdiagnosed problem in children? A diagnostic and therapeutic dilemma. Urology. 2001;57:30-1.
4. Keay S, Seillier-Moiseiwitsch F, Zhang C-O, Chai TC, Zhang J. Changes in human bladder epithelial cell gene expression associated with interstitial cystitis or antiproliferative factor treatment. Physiological Genomics. 2003;14:107-15.
5. Vij M, Srikrishna S, Cardozo L. Interstitial cystitis: diagnosis and management. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2012;161:1-7.
6. Davis NF, McGuire BB, Callanan A, Flood HD, McGloughlin TM. Xenogenic Extracellular Matrices as Potential Biomaterials for Interposition Grafting in Urological Surgery. The Journal of Urology. 2010;184:2246-53.
7. Lokeshwar VB, Selzer MG, Cerwinka WH, Gomez M-FL, Kester RR, Bejany DE, et al. URINARY URONATE AND SULFATED GLYCOSAMINOGLYCAN LEVELS: MARKERS FOR INTERSTITIAL CYSTITIS SEVERITY. The Journal of Urology. 2005;174:344-9.
8. Smith SD, Wheeler MA, Foster HE, Jr., Weiss RM. Urinary nitric oxide synthase activity and cyclic GMP levels are decreased with interstitial cystitis and increased with urinary tract infections. J Urol. 1996;155:1432-5.
9. Parsons CL. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis. Urology. 2007;69:9-16.

10. Silk MR. Bladder antibodies in interstitial cystitis. J Urol. 1970;103:307-9.
11. Warren JW, Jackson TL, Langenberg P, Meyers DJ, Xu J. Prevalence of interstitial cystitis in first-degree relatives of patients with interstitial cystitis. Urology. 2004;63:17-21.
12. Lubeck DP, Whitmore K, Sant GR, Alvarez-Horine S, Lai C. Psychometric validation of the O'leary-Sant interstitial cystitis symptom index in a clinical trial of pentosan polysulfate sodium. Urology. 2001;57:62-6.
13. Mulholland SG, Sant GR, Hanno P, Staskin DR, Parsons L. Pentosan polysulfate sodium for therapyof interstitial cystitis. Urology. 1990;35:552-8.
14. van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A, Hertle L. A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, PLACEBO CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF AMITRIPTYLINE FOR THE TREATMENT OF INTERSTITIAL CYSTITIS. The Journal of Urology. 2004;172:533-6.
15. Sairanen J, Tammela TLJ, Leppilahti M, Multanen M, Paananen I, Lehtoranta K, et al. CYCLOSPORINE A AND PENTOSAN POLYSULFATE SODIUM FOR THE TREATMENT OF INTERSTITIAL CYSTITIS: A RANDOMIZED COMPARATIVE STUDY. The Journal of Urology. 2005;174:2235-8.
16. Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erickson D, FitzGerald MP, et al. AUA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. The Journal of Urology. 2011;185:2162-70.
17. Sant GR, Propert KJ, Hanno PM, Burks D, Culkin D, Diokno AC, et al. A Pilot Clinical Trial of Oral Pentosan Polysulfate And Oral Hydroxyzine in Patients With Interstitial Cystitis. The Journal of Urology. 2003;170:810-5.
18. Thilagarajah R, Witherow RO, Walker MM. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. BJU international. 2001;87:207-12.
19. Sant GR, LaRock DR. Standard intravesical therapies for interstitial cystitis. The Urologic clinics of North America. 1994;21:73-83.
20. Steinhoff G, Ittah B, Rowan S. The efficacy of chondroitin sulfate 0.2% in treating interstitial cystitis. The Canadian journal of urology. 2002;9:1454-8.
21. Morales A, Emerson L, Curtis Nickel J. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. Urology. 1997;49:111-3.
22. Ahmad I, Sarath Krishna N, Meddings RN. Sequential hydrodistension and intravesical instillation of hyaluronic acid under general anaesthesia for treatment of refractory interstitial cystitis: a pilot study. International Urogynecology Journal. 2008;19:543-6.
23. Apostolidis A, Gonzales GE, Fowler CJ. Effect of Intravesical Resiniferatoxin (RTX) on Lower Urinary Tract Symptoms, Urodynamic Parameters, and Quality of Life of Patients with Urodynamic Increased Bladder Sensation. European Urology. 2006;50:1299-305.
24. Pinto R, Lopes T, Frias B, Silva A, Silva JA, Silva CM, et al. Trigonal Injection of Botulinum Toxin A in Patients with Refractory Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis. European Urology. 2010;58:360-5.
25. Comiter CV. Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study. The Journal of urology. 2003;169:1369-73.
26. Whitmore KE, Payne CK, Diokno AC, Lukban JC. Sacral neuromodulation in patients with interstitial cystitis: a multicenter clinical trial. International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction. 2003;14:305-8; discussion 8-9.
27. Chai TC, Zhang C, Warren JW, Keay S. Percutaneous sacral third nerve root neurostimulation improves symptoms and normalizes urinary HB-EGF levels and antiproliferative activity in patients with interstitial cystitis. Urology. 2000;55:643-6.
28. Brazzelli M, Murray A, Fraser C. Efficacy and safety of sacral nerve stimulation for urinary urge incontinence: a systematic review. The Journal of urology. 2006;175:835-41.
29. van Ophoven A, Rossbach G, Pajonk F, Hertle L. Safety and Efficacy of Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of Interstitial Cystitis: A Randomized, Sham Controlled, Double-Blind Trial. The Journal of Urology. 2006;176:1442-6.
30. Greenberg E, Barnes R, Stewart S, Furnish T. Transurethral resection of Hunner's ulcer. J Urol. 1974;111:764-6.
31. Peeker R, Aldenborg F, Fall M. Complete transurethral resection of ulcers in classic interstitial cystitis. International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction. 2000;11:290-5.
32. van Ophoven A, Oberpenning F, Hertle L. Long-term results of trigone-preserving orthotopic substitution enterocystoplasty for interstitial cystitis. J Urol. 2002;167:603-7.
33. Volkmer BG, Gschwend JE, Herkommer K, Simon J, KÜFer R, Hautmann RE. CYSTECTOMY AND ORTHOTOPIC ILEAL NEOBLADDER: THE IMPACT ON FEMALE SEXUALITY. The Journal of Urology. 2004;172:2353-7.
34. Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, et al. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. European Urology. 2010;57:35-48.

Genitoüriner Sistem Fistülleri

Gökhan ÇEVİK, Tevfik AKTOZ

39 Bölüm

GİRİŞ

Fistül; epitelyum/mezoepitel ile kaplı, iki veya daha fazla vücut boşluğu ya da cilt arasında ki anatomik olmayan bir bağlantı olarak tarif edilmektedir. Etiyolojisine bakıldığında çoğunun iyatrojenik olduğu görülmektedir. Fistül gelişimine sebep olabilecek diğer nedenler konjenital anomaliler, kanser, inflamasyon, radyoterapi, eksternal cerrahi doku travması, iskemi ve doğumdur. Üriner sistemden birçok sisteme fistül oluşabilir. En sık ürogenital fistüller görülmektedir. Etkilenen birey tarafından bu beklenmeyen ve istenmeyen durum kişide büyük rahatsızlık hissi uyandırmakta, hayat kalitesini ciddi anlamda etkilemektedir. Kateter takılması, ped kullanımı, cilt lezyonlarının bakımı ve koku ile mücadele, basit ama sorunların artma potansiyelini ortadan kaldırmada etkilidir.

1- VEZİKOVAJİNAL FİSTÜLLER

Üriner sistem fistülleri içinde en sık görülen tip Vezikovajinal fistüllerdir (VVF). Eski çağlardan beri bilinmekle beraber cerrahi tanımı ilk kez 1663 yılında Hendrik von Roonhuyse tarafından yapılmış ve ilk başarılı onarım Johann Fatio tarafından 1675 yılında gerçekleştirilmiştir(Falk ve

Tablo 1. Üriner sistem fistül yönetimi prensipleri (Kavoussi LR, Roger R. Dimochowski, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 12th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2020).

Üriner sistem fistül yönetimi prensipleri
1- Yeterli beslenmenin sağlanması
2- Enfeksiyonun ortadan kaldırılması
3- Yeterli idrar drenajının sağlanması ve/veya stent yerleştirilmesi
4- Distal idrar yolu tıkanıklığını giderilmesi ya da bypass edilmesi
5- Fistülün malign karakterine dikkat edilmesi

Tablo 2. Üriner fistüllerin cerrahi onarım ilkeleri (Kavoussi LR, Roger R. Dimochowski, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 12th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2020).

Üriner fistüllerin cerrahi onarım ilkeleri
1-İskemik ve ölü dokuların debridmanı ile fistül traktı için yeterli görüş alınması
2-Fistül bölgesinden varsa yabancı cisim veya sentetik materyallerin uzaklaştırılması
3- Su sızdırmaz kapama yapılması
4-Fazla travmatize etmeden iyi kanlanan, sağlıklı doku fleplerinin onarımda kullanılması
5-Çok katlı kapama yapılması
6-Gerilimsiz, birbiri üzerine gelmeyen sütür hatları olmasına dikkat edilmesi
7-Onarım sonrası yeterli idrar drenajının sağlanması ve/veya stent yerleştirilmesi
8- Enfeksiyonun uygun antibiyotiklerle tedavisi
9- Fistülün dahil olduğu organlardan ve/veya anatomik boşluklardan başarılı olarak ayrılması
10-Kanama kontrolü

Tancer 1954). İlk başarılı transabdominal vezikovajinal fistül onarımı 1888 yılında Trendelenburg tarafından yayınlanmış olup interpozisyonel flep kavramını ilk olarak Martius 1928 yılında tanımlamıştır.

Gelişmiş ülkelerde vezikovajinal fistülün en sık nedenleri histerektomi başta olmak üzere (%75) pelvik cerrahiler sırasında meydana gelen mesane yaralanmalarına bağlı olarak gelişmektedir(Hadzi-Djokic ve ark. 2009). Pelvik cerrahileri maligniteler, radyoterapi ve doğum travmaları takip etmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise ilk sırayı doğum travmaları almaktadır (Wright ve ark. 2016).

Obstetrik fistülün nedeni, sefalopelvik uyumsuzluğa bağlı gelişen bası sonrasında vajen ve mesane de oluşan nekrozdur. Obstetrik nedenlere bağlı gelişen vezikovajinal fistüller geniş olma ve vajen distaline yerleşme eğilimindedirler. Bu nedenle üretral tutulum daha sık saptanır. Obstetrik fistül ile ilgili çalışmalar yetersizdir (De Ridder ve ark. 2017). Yapılan bir çalışmada obstektrik fistül sayısının, toplum temelli çalışmalarda 1000 gebe kadında 0.09 iken, hastane bazlı çalışmalarda 1000 gebelikte 0.66'ya kadar değişmekte olduğu gösterildi (Cowgill ve ark. 2015). Tedavisiz kalmış obstetrik fistülün ciddi sonuçları arasında boşanma (%16-92), sosyal izolasyon, yetersiz cinsel işlev bozukluğu, akıl hastalığı (anksiyete/depresyon dahil), uykusuzluk, genel sağlık sorunları ve değersizlik, intihar düşünceleri yer almaktadır (Imoto ve ark. 2015).

Genel olarak, histerektomi sonrası pelvik organ fistülü riskinin %0,1 ile %4 arasında olduğu bildirilmiştir (Forsgren ve Altman. 2010). Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, 3 yılda gerçekleşen 25.998 jinekolojik operasyon ve doğumun incelendiği çalışmada, mesanenin en sık yaralanan organ olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada jinekolojik operasyonlarda idrar yolu yaralanma oranları, mesane için %0.49 ve üreter için %0.24, obstetrik operasyonlarda, mesane için %0.18 ve üreter için %0.01 olarak bildirilmiştir (Özdemir ve ark., 2011). Benign hastalık için basit abdominal histerektomi ile ilişkili ürogeni-



Resim 1. TAH-BSO sonrası başlayan, vajinadan devamlı idrar gelme şikayeti ile başvuran hastanın sistoskopi görüntüsü. Mesane arka duvara açılan fistül ağzı görülmekte. Fistül kenarları enflame ve ödemli görünümde (Trakya Üniv. Üroloji A.D. arşivi 2021).

tal fistül oranı genellikle yaklaşık 1000'de 1 olarak tanımlanır. İngiltere'deki ulusal hastane veri tabanı da, total abdominal histerektomi sonrası 600'de 1 ve vajinal histerektomi sonrası 5000'de 1 gibi benzer rakamlar vermektedir (Herbert ve ark. 2017).

Prolapsus onarımı için vajinal meş kullanımı da VVF ile sonuçlanabilir. Histerektomi sonrası VVF'lerin en yaygın olarak vajinal kaf yakınında ki tesadüfi tanınmayan iyatrojenik sistotomiden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ameliyat sırasında fark edilmezse, bir pelvik ürinoma gelişebilir ve sonunda vajinal kaftan dışarı akabilir. Bu yol boyunca devam eden idrar drenajı fistül ile sonuçlanır. Histerektomi sonrası VVF için diğer potansiyel mekanizmalar, koterden doku nekrozu, vajinal kafın kapatılması sırasında mesane ve vajinal duvardan yerleştirilen bir sütür veya ligaşür ile pelvik kanamayı kontrol etme girişimidir.

Vezikovajinal fistüllerin daha nadir sebepleri ise inflamatuar hastalıklar, yabancı

Tablo 3. Vezikovajinal fistül etiyolojisinde yer alan faktörler (Kavoussi LR, Roger R. Dimochowski, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 12th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2020).

Vezikovajinal fistül etiyolojisinde yer alan faktörler
1) Travmatik a) Cerrahi sonrası i) Abdominal histerektomi ii) Vajinal histerektomi iii) İnkontinans cerrahisi iv) Anterior vajinal duvar prolapsus cerrahisi (kolorafi vb.) v) Vajinal biyopsi vi) Mesane biyopsisi, endoskopik rezeksiyon, lazer vii) Diğer pelvik cerrahiler (vasküler, rektal vb.) b) Eksternal tavma (penetran yaralanmalar, pelvik fraktür, seksüel travma vb.)
2) Radyasyon terapisi
3) İlerlemiş pelvik kanserler
4) Enfeksiyon/enflamasyon
5) Yabancı cisim
6) Obstetrik i) İlerlemeyen doğum eylemi ii) Forseps yaralanması iii) Uterus rüptürü iv) Sezeryan sırasında mesane yaralanması
7) Konjenital

cisim ve travmadır. Radyoterapiden aylar sonra vezikovajinal fistül oluşabilmekte ve radyoterapi sonrası uzun dönemde gelişen vezikovajinal fistüller, nüks bir kitlenin habercisi olabilmektedir. Bu nedenle bu hastalardan fistül onarımı öncesi biyopsi mutlaka alınmalıdır.

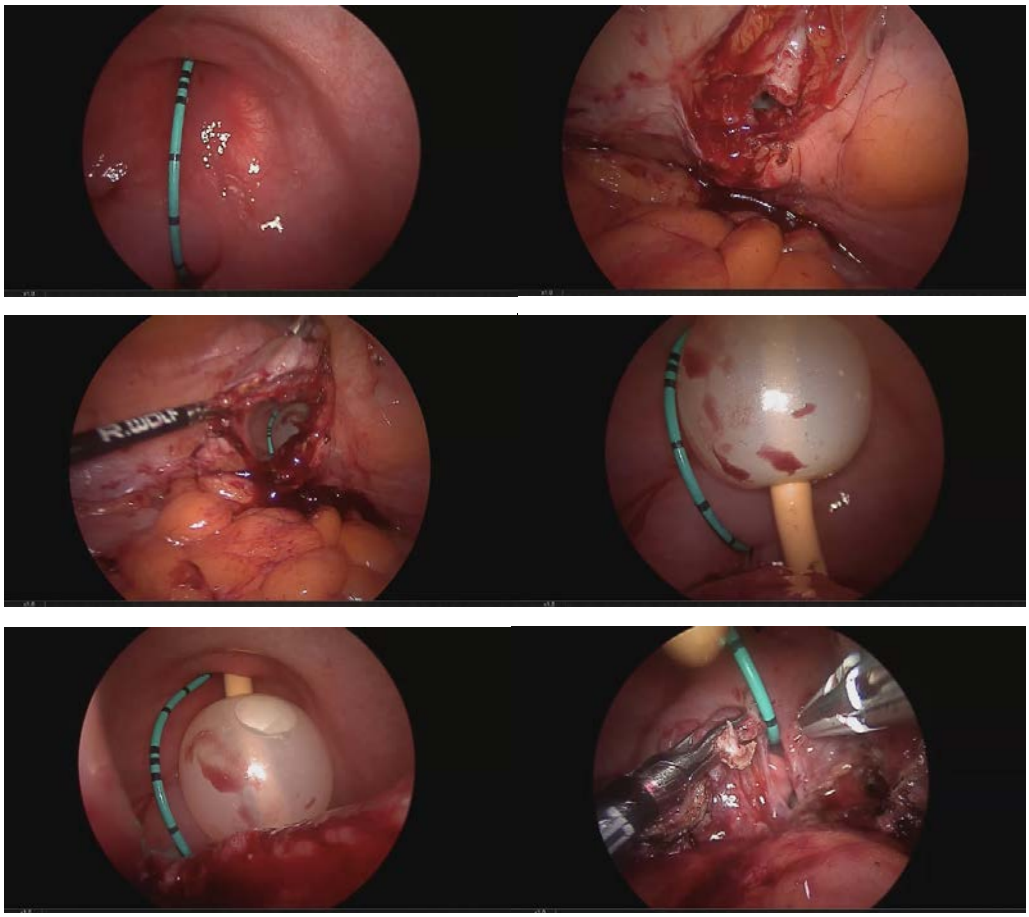
Anamnez: İlk olarak şikayetler değerlendirildikten sonra iyi bir anamnez alınmalı, idrar kaçırmanın diğer nedenleri de sorgulanmalıdır. Vezikovajinal fistül hastalarında sıklıkla vajinadan sürekli idrar kaçağı öyküsü mevcuttur. Fistül traktının boyutuna göre kaçan idrar miktarında farklılık görülebilmektedir. Histerektomi ve diğer cerrahi işlemler sonrası görülen VVF, üretral katater çekildikten hemen sonra ya da vajinaya idrar kaçağı görülmesinden 1-3 hafta sonra ortaya çıkar. Radyoterapi sonrası görülen VVF, radyasyon tedavisinin tamamlanmasından aylar/yıllar sonra görülebilir.

Fizik Muayene: Vezikovajinal fistül değerlendirirken mutlaka spekulum ile pelvik muayene yapılmalıdır. Spekulum ile muayene, VVF'nin yeri, boyutu ve sayısı hakkında çoğunlukla net bilgi sağlar. Ayrıca fizik muayenede fistül ağzı etrafındaki muhtemel sütür, yabancı cisim var ise görülebilir ve dokudaki inflamasyon/atrofi de değerlendirilebilir. Vezikovajinal fistül varlığından emin olabilmek için üretradan mesaneye metilen mavisi verilerek vajinal kaçağın renginin değişip değişmediği gözlenir. Küçük ve gizli fistüller bu şekilde tanımlanabilir. Aynı test vajinaya konulan ped testi ile yapılabilir. Vajinal pedin boyanma miktarı, boyandığı yere göre fistülün yerleşim yeri hakkında fikir sahibi olunabilir. Hastanın yürütülmesi testin sensivitesini arttıracaktır.

Sistoskopi: Vezikovajinal fistül şüphesi olan hastalarda endoskopik inceleme yapılmalıdır. Sistoskopun çalışma kanalından fistül ağzı olarak düşünülen yerlere bir katater ya da guidewire gönderilerek trakt hakkında fikir edinilebilir. Sistoskopide immatür fistüller lokalize büllöz ödem şeklinde görülürken, matür fistüllerin bir ağız ile birlikte düzgün kenarlarının olduğu görülür. Fistül ağzı izlenemezse sistogram çekilmelidir. 3-4 mm den daha küçük fistüller basit fulgurasyon ile sistoskopi esnasında tedavi edilebilir. Eğer pelvik kanser



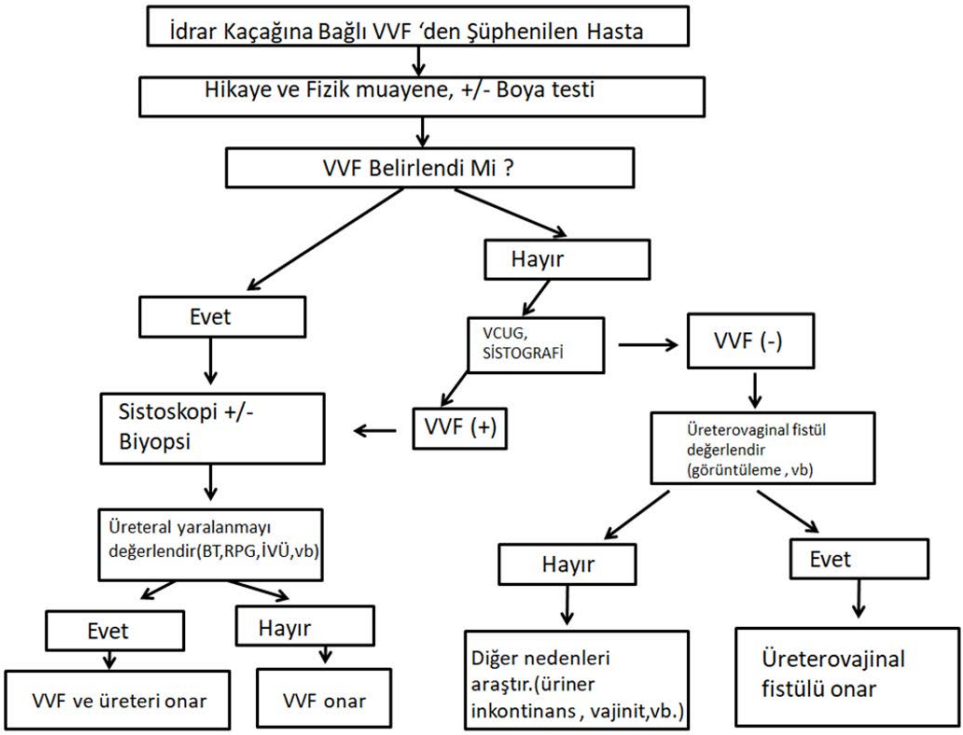
Resim 2. Histerektomi sonrası vezikovajinal fistül oluşmuş bir hastanın operasyon sonrası 3. ay sistoskopi görüntüsü (Trakya Üniv. Üroloji A.D. arşivi 2021). Aynı hastaya sistoskopi esnasında fistül traktından gudiewire üzerinden katater gönderdikten sonraki görüntüsü (Trakya Üniv. Üroloji A.D. arşivi 2021).



Resim 3. Sırasıyla aynı vakada laparoskopik olarak mesane açıldıktan sonra fistül traktından geçirilmiş olan üreter katateri, mesane balonu, mesaneden vajinaya açılan fistül ağzı ve fistül traktı görülmektedir (Trakya Üniv. Tıp Fakültesi Üroloji A.D. arşivi 2021).

öyküsü olan bir hastada fistül gelişmiş ise mutlaka fistülden biyopsi almak gerekir.

Görüntüleme: Vezikovajinal fistül için değerlendirilen bir hastada, sistogram ve/veya "voiding" sistoüretrogram ve üst sistem görüntülemesi yapılmalıdır. Sistogram objektif olarak fistül varlığını ve yerini belirleyebilir. Vezikovajinal fistül en iyi, mesane ve vajinanın superimpoze olmadığı lateral filmlerde görülür. Küçük fistülü olan bazı hastalarda "voiding" görüntüleri görülebilir. Mesane doldurulmaya başlandığında vajene opak geçişi izlenir. Bu sayede fistülün yeri ve uzunluğu hakkında da bilgi sahibi olunabilir. Eğer sistogram ile de fistül gösterilemezse üreterovajinal fistülden şüphelenilmeli ve intravenöz piyelografi veya retrograd piyelografi yapılmalıdır. Vezikovajinal fistüllerin %12 si üreteral yaralanmayı da içerebildiğinden üst üriner sistemi iyi değerlendirmek gerekir. Fistül şüphesi



Şekil 1. Vezikovajinal Fistül algoritması (Kavoussi LR, Roger R. Dimochowski, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 12th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2020).

varsa kontrastlı BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) incelemesi genellikle yapılır. Başka bir idrar kaçırma türünden veya nörolojik bir hadiseden şüphelenilmiyorsa ürodinami genellikle gerekmez.

TEDAVİ

Konservatif Tedavi: Vezikovajinal fistül tedavisinde ki amaç, normal üriner ve genital fonksiyonun tamamen geri dönüşüyle birlikte idrar kaçağını hızla yok etmektir. Vezikovajinal fistül nedeniyle devamlı idrar inkontinansının fiziksel ve psikolojik etkileri hastaları etkilemektedir. Mesane kateterizasyonu kesin tedavi yapılana kadar bu etkilerin bazılarını yok edebilir. Özellikle küçük fistüllü hastalarda yeterli olabilir. Sadece kateter drenajıyla spontan kapanmayla ilgili yapılan çalışmalarda, fistülün spontan kapanmasında en önemli faktörün etiyolojiden drenaja kadar geçen süre olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni fistül epitelizasyonudur. Çünkü epitelize olan bir fistül traktı spontan kapanmaz. Uluslararası inkontinans konsültasyonunda bu süre 75 gün olarak önerilmektedir (De Ridder ve ark. 2017). Yeni tanı konmuş VVF'ü olan seçilmiş hastalarda, kalıcı kateterizasyon ve antikolinerjik ilaçlar en az 2-3 hafta denenebilir, çünkü kendiliğinden iyileşme meydana gelebilir. Ancak fizik muayenede

tamamen epitelize, yeterli foley drenajdan sonra 3 hafta ve daha fazla açık kalan fistüllerin kapanması beklenmez. Genel olarak bu konservatif önlemler, küçük ve oblik, genellikle 2-3 mm çaptan küçük fistülü olan ve bu tedavi tipini kabul eden hastalarda yararlıdır (Abraham N ve ark. 2019).

Avrupa Üroloji Derneğinin 2021 kılavuzunda fistül gelişimden sonraki ilk 6 hafta içinde tanı alabilirse 12 hafta süreyle kateterli takip, "Zayıf" seviyesinde önerilmektedir. Kateterle bekleme süresi ise basit fistüllerde 10-14 gün, kompleks ve radyoterapi sonrası fistüllerde ise 14-21 gün olarak belirtilmiştir.

Cerrahi Onarım: Vezikovajinal fistül hastalarının tümü için geçerli olan bir "en iyi yaklaşım" yoktur. Hastaya göre en doğru karar verilmelidir. Vezikovajinal fistül cerrahisinde en iyi fırsat ilk cerrahi onarımdır ancak cerrahi yöntem konusunda birçok tartışmalı konu mevcuttur. Vezikovajinal fistül onarım zamanlaması tartışmalıdır. Hastanın rahatsızlığını en aza indirmek için mümkün olan en hızlı şekilde VVF onarımı yapılmasının yanında optimal onarım zamanı için de belli medikal ve cerrahi faktörleri göz önüne almak gerekir. Vezikovajinal fistül için klasik bilgi, başlatıcı olaydan kesin tedavi girişimine kadar, enflamasyon ve doku ödeminin azalması, optimal doku esnekliğinin kazanılması için birkaç ay gibi minimal bekleme süresi önerilmesidir. Böylelikle, azalan inflamasyon ve ödem, doku planlarının daha kolay belirlenmesine, az kanamaya, sütür hatlarının yakınlaştırılmasında daha az gerilime izin verir. Genel kabul gören yaklaşım, zor doğum eylemi sonrası oluşan fistüllerde 3-6 ay beklenmesi, radyoterapiye bağlı oluşan fistüller için 6-12 ay beklenmesi (endarterit oluşumu nedeni ile) yönündedir. Öte yandan, komplike olmayan postjinekolojik üriner fistüller tanı kesinleştirildiği zaman hemen onarılabilirler, böylece hastaların rahatsızlığı ve ızdırabı en aza indirilebilir.

Eğer konservatif tedavi başarısız olmuş ve hastanın genel durumu iyi ise, vajinal yaklaşım, ilk yaralanmadan sonraki 2. ya da 3. hafta hemen uygulanabilir.

Vezikovajinal fistüller transvajinal ya da transabdominal(transvezikal) yaklaşımla onarılabilir. Bütün fistüller için tercih edilen tek bir yaklaşım yoktur ve komplike olmayan postjinekolojik VVF için optimal yaklaşım genellikle cerrahın deneyimli olduğu yaklaşımdır. Erken cerrahi planlanan hastalarda özellikle de abdominal cerrahi sonrası gelişen fistüllerde vajinal onarımın tercih edilmesinin daha yararlı olacağı saptanmıştır.

Avrupa Üroloji Derneği'nin 2021 kılavuzunda, cerrahi tedavi için fistül alanında ödem, inflamasyon, enfeksiyon ve nekrotik doku olmaması gerekliliğini "Zayıf" olarak önermektedir. Zamanlama konusunda ise yeterli kanıt bulunmadığı belirtilmektedir.

Vezikovajinal fistül onarım sonuçlarına bakıldığında, basit VVF'lerin abdominal ve vajinal yaklaşımlarla onarılmasında başarı oranı %90 'ın üzerindedir. Obstetrik nedenler ile oluşan büyük fistüllerde ve radyoterapi ilişkili fistüllerde daha düşük başarı oranları mevcuttur. Vezikovajinal fistül onarımının mümkün olamadığı hasta grubunda veya birçok girişime rağmen kür elde edilemeyen hastalarda üriner kon-

Tablo 4. Vezikovajinal fistül onarımında yöntemler (Kavoussi LR, Roger R. Dimochowski, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 12th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2020).

	ABDOMİNAL	TRANSVAJİNAL
İnsizyon	Abdominal	Vajinal
Onarım zamanı	Genellikle fistül oluşumundan 3-6 ay sonra yapılabilir.	Enfeksiyon veya diğer komplikasyonlar yoksa hemen yapılabilir.
Ekspojur	Fistül eğer trigon veya mesane boynu yerleşimli ise ekspojuru güçleştirir.	Fistül vajinal kaf yüksek yerleşimli ise ekspojuru güçleştirir.
Üreterlerin fistül traktı ile bağlantı durumu	Fistül üreter traktıyla yakın komşu ise reimplantasyon gerekebilir.	Fistül üreter orifisi yakınında yerleşmiş olsa bile reimplantasyon gerekmeyebilir.
Cinsel fonksiyon	Vajen derinliğinde değişme olmaz.	Vajinal kısalma riski vardır. (Örneğin Latzko tekniği.)
Flep kullanımı	Omentum, Peritoneal flep, rektus abdominis flep	Labial yağ yastığı (Martius), peritoneal flep, gluteal deri veya gracilis miyokutanöz flep.
Göreceli endikasyonlar	Geniş fistül, dar vajende yüksek derin yerde olması, radyasyona sekonder olan fistüller, küçük mesane kapasitesinden dolayı mesane augmentasyonu gereken hastalar, üreteral reimplantasyon gereken hastalar, litotomi pozisyonu verilemeyen hastalar.	Komplike olmayan fistüller, distal yerleşimli fistüller.
Komplikasyonlar	Daha yüksek morbidite Hastanede daha uzun kalış süresi Daha yüksek transfüzyon ihtiyacı Daha yüksek tekrarlama oranı Sepsis için daha yüksek risk	Vajinal kısalma
Maliyet	Yüksek	Düşük

düit, kontinan rezervuar, perkütan üreteral oklüzyon ve kalıcı nefrostomi gibi seçeneklerde düşünülebilir.

Abdominal onarımlarda açık cerrahinin yanı sıra laparoskopik onarım da mümkündür. Miklos ve Moore 44 hastalık laparoskopik onarım serisinde %98 başarı oranı raporlamıştır. Vezikovajinal fistül onarımında rectus abdominis, grasilis kası ve intestinal flepler de kullanılmıştır. Vezikovajinal fistüllerde cerrahi sonrası başarı %90 düzeyindedir.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki bir fistülün kapanması için en büyük şans ilk operasyondadır. Fistül tekrarladıkça başarı oranı düşmektedir.

2. VEZİKOUTERİN FİSTÜLLER

En az görülen jinekolojik fistüllerden biridir. En sık nedeni ise sezaryen doğumlardır. Bir çalışmada saptanan 24 fistülden 21'inin bir diğer çalışmada ise toplam 74 vezikouterin fistülün 57'sinin sezaryen sonrası oluştuğu saptanmıştır (Jozwik ve ark. 1998; Gil ve Sultana 2001). Vezikouterin fistüllerin büyük kısmı anatomiye uygun şekilde mesane arka duvarında ve orta hatta oluşur.

Serviksin sfinkter benzeri bir görev görmesi nedeni ile sürekli idrar kaçırma olmaz. Youssef sendromu vezikouterin fistüllerde görülen menoüri, hematüri, amenore, infertilite ve idrar kontinansından oluşmaktadır (Youssef 1957).

Tanı: Sistoskopi, sistogram, histerosalpingografi ve histeroskopi kullanılabilmektedir. Manyetik Rezonans ve Bilgisayarlı Tomografi de kullanılabilir.

Tedavi: Hastanın gebelik isteği yok ise histerektomi önerilebilir. Gebelik isteği olanlarda ise VVF fistüldeki O'conor yöntemine benzer şekilde trakt eksize edilir ve gerekirse flep kullanılır. Küçük immatür fistüller gibi seçilmiş olgularda uzun süreli mesane kateterizasyonu ile başarılı olunabilir.

3. ÜRETROVAJİNAL FİSTÜLLER

Gelişmiş ülkelerde vajinal cerrahiler en sık sebep iken; gelişmekte olan ülkelerde ise engellenmiş doğum eylemi en sık sebebidir. Radyoterapi, maligniteler ve travmalar diğer nedenlerdir. Literatürde stres üriner inkontinans cerrahisi sonrası, prolapsusta kullanılan pessar sonrası, uzun süreli üreteral kateter kullanımına bağlı ayrıca Behçet hastalığının neden olduğu vaskulit sonrası da vakalar bildirilmiştir (Chung ve ark. 2005). Semptomlar fistül boyutu ve yeri ile doğrudan ilişkili olup sfinkterin distalinde yerleşen fistüllerde idrar kaçırma hiç olmayabilir veya işeme esnasında vajene dolan idrarın gelmesi olarak tanımlanan yalancı idrar kaçırma gözlenebilir. Fistül mesane boynunda ise sürekli idrar kaçırma gözlenebilir.

Tanı: Fizik muayene, sistoüretroskopi ve voiding sistoüretrogram ile konulabilir. Bu hastalarda %20 oranında eş zamanlı vezikovajinal fistül olabileceği de unutulmamalıdır.

Tedavi: Esas olarak vezikovajinal fistüldeki vajinal yaklaşımla aynı olmakla beraber bazı kaynaklar üretrovajinal fistüllerde özellikle de nüks ve birden fazla olanlarda rutin flep (Martius, rektus abdominis) kullanımını önermektedir. Eksternal meaya yakın fistüllerde meatoplasti önerilebilir. Mesane boynu ve sfinkterin ciddi şekilde hasarlandığı durumlarda kontinansı tekrar sağlamak mümkün olmayabilir. Bu hastalara üriner diversiyon önerilebilir. Avrupa Üroloji Derneği 2021 kılavuzunda, üretrovajinal fistüllerin stres inkontinans, üretral darlık ve kısalmaya neden olabileceği ve uzun süreli takip gerektirebileceği belirtilmiştir.

4. ÜRETEROVAJİNAL FİSTÜLLER

En sık nedeni pelvik cerrahilerde distal üreter yaralanmasıdır. Pelvik cerrahiler içinde en sık neden ise histerektomidir (laparoskopik>abdominal>vajinal). En sık distal 1/3 uçta oluşur. Semptomlar klasik olarak histerektomiden birkaç hafta sonra başlar. Vezikovajinal fistülün aksine diğer üreter mesaneyi doldurmaya devam ettiği için normal işeme alışkanlığı vardır. Retroperitoneal alanda ürinom gelişebilir ve yan ağrısı, bulantı, ateşe neden olabilir.

Tanı: Kullanılan en önemli yöntemler retrograd piyelografi, intravenöz piyelografidir. Çift boya testi ile üreterovajinal ve ve-

zikovajinal fistül ayrımı yapılabilir. Diğer fistülleri dışlamak için sistoskopi, sistogram ve ürinom varlığını değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi kullanılır. Görüntüleme tekniklerinde bir fistül veya ekstravazasyon tespit edildiğinde üreteral stent yerleştirilmeli ve en az 4-6 hafta tutulmalıdır. Çünkü üreteral stent takılması veya perkutan nefrostomi konulması ile bazı olgularda fistülün kapandığı gözlenmiştir. Stent yerleştirilemez veya çekildikten sonra hala kaçak varsa açık cerrahi uygulanmalıdır. Retroperitoneal idrar birikimi ve buna bağlı komplikasyonların oluşmaması için retrograd stent yerleştirilemediği durumlarda perkutan nefrostomi takılmalı ve fistül devre dışı bırakılmalıdır.

Tedavi: Üreteral fistüllerin birçoğu distal uçta olduğu için açık cerrahi genellikle üreteroneosistostomi şeklinde olmaktadır. Üreter mümkün olduğunca distale kadar diseke edilmeli ve kanlanmasına dikkat edilmelidir. Üreter kaybı olduğu durumlarda Boari flep veya Psoas hitch tekniği kullanılabilir. Bu yöntemlerle %90 nın üzerinde başarı oranlarının olduğu gösterilmiştir. Bazı vakalarda böbreğin ototransplantasyonu, ileri derecede renal disfonksiyonu olan hastalarda ise nefrektomi tercih edilebilir.

Avrupa Üroloji Derneği 2021 kılavuzunda kompleks pelvik cerrahi yapan tüm cerrahların üreterik yaralanmadan kaçınabilecek, oluştuğunda tanıyabilecek seviyede olması gerekliliği vurgulanmıştır. Jinekolojik cerrahi öncesinde rutin üreter stent kullanımı ise üreterik yaralanmayı azaltmadığı için önerilmemektedir. 30 dakikadan uzun süren açık veya laparoskopik jinekolojik cerrahi geçiren 3141 kadını kapsayan randomize bir çalışma, üreteral stentlerin profilaktik yerleştirilmesinden sonra üreteral yaralanma insidansının (%1.2) kontrollere (%1.1) benzer olduğunu bulmuştur(Chou ve ark. 2009).

KAYNAKLAR

1. Margolis T, Mercer LJ. Vesicovaginal fistula. Obstetrical&gynecological survey. 1994;49(12):840-7.
2. Falk HC, Tancer ML. Vesicovaginal fistula; an historical survey. Obstetrics and gynecology. 1954;3(3):337-41.
3. Tebeu PM, Fomulu JN, Khaddaj S, de bernis L, Delvaux T, Rochat CH. Risk factors for obstetric fistula: a clinical review. International urogynecology journal. 2012;23(4):387-94.
4. Kavoussi LR, Roger R. Dimochowski, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 12th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2020.
5. Ozdemir e, Ozturk U, Celen S, Sucak A, Gunel M, Guney G, et al. Urinary complications of gynecologic surgery: iatrogenic urivary tract system injuries in obstetrics and gynecology operations. Clinical and experimental obstetrics & gynecology. 2011;198(1):78-82.
6. Narayanan P, Nobbenhuis M, Reynolds KM, Sahdev A, Reznek RH, Rockall AG. Fistulas in malignant gynecologic disease: etiology, imaging, and management. Radiographics : a review publication of the radiological society of north america, ınc. 2009;29(4):1073-83.
7. De Ridder D, Browning A, Mourad MS, et al. Fistula. Abrams P, Cardozo L, Wagg A, et al. Incontinence. 6th ed. ICI-ICS: Bristol, UK; 2017.
8. Dogra PN; Saini AK. Laser welding of vesicovaginal fistula-outcome analysis and long-term outcome: single-centre experience. International urogynecology journal. 2011;22(8):981-4.
9. Hilton P. Urogenital fistula in the uk: a personal case series managed over 25 years. Bju international. 2012;110(1):102-10.
10. Lucas M, Bedretdinova D, Bosch J, Burkhard F, Cruz F, Nambiar A, et al. Guidelines on urinary incntinance. European Association of Urology 2017.
11. Latzko W. Postoperative vesicovaginal fistulas: genesis and therapy. The american journal of surgery. 1942;58(2):211-28.
12. O'conor VJ, JR., Sokol JK, Bulkley GJ, Nanninga JB. Suprapubic closure of vesicovaginal fistula. The journal of urology. 1973;109(1):51-60.

13. Gil-vernet JM, Gil-Vernet A, Campos JA. New surgical approach for treatment of complex vesicovaginal fistula. The journal of urology. 1989;141(3):513-6.
14. Youssef AF. Menourina following lower segment cesarean section; a syndrome. American journal of obstetrics and gynecology. 1957;73(4):759-67.
15. Hilton P. Urogenital fistula in the uk: a personal case series managed over 25 years. Bju ınt. 2012 jul;110(ı):102-10.
16. Sjøveian S, Vangen S, Mukwege D, Onsrud M. Surgical outcome of obstetric fistula: a retrospective analysis of 595 patients. Acta Obstet Gynecol Scand 90: 753-760, 2011 Goh JTW: A new classi_cation for female genital tract fistula. ANZJOG 44: 502-504, 2004.
17. Waaldijk K. Prevention of post IIA fistula repair incontinence: a prospective study in 845 consecutive patients. Nairobi: International Society Obstetrical Fistula Surgeons; 2009.
18. Wright J, Ayenachew F, Ballard KD. The changing face of obstetric fistula surgery in Ethiopia. Int J Womens Health. 2016;8:243–248.
19. Cowgill KD, Bishop J, Norgaard AK, et al. Obstetric fistula in low-resource countries: an under-valued and under-studied problem–systematic review of its incidence, prevalence, and association with stillbirth. BMC Pregnancy Childbirth. 2015;15:193.
20. Imoto A, Matsuyama A, Ambauen-Berger B, et al. Healthrelated quality of life among women in rural Bangladesh after surgical repair of obstetric fistula. Int J Gynaecol Obstet. 2015;130(1):79–83.
21. Herbert A, Wijlaars L, Zylbersztejn A, et al. Data resource profile: hospital episode statistics admitted patient care (HES APC). Int J Epidemiol. 2017;46(4) [1093–1093i].
22. McKay E, Watts K, Abraham N. Abdominal Approach to Vesicovaginal Fistula. Urol Clin North Am. 2019 Feb;46(1):135-146.
23. Miklos JR, Moore RD. Laparoscopic extravesical vesicovaginal fistula repair: our technique and 15-year experience. Int Urogynecol J 2015;26(3): 441–6.
24. Lee D, Zimmern P. Vaginal Approach to Vesicovaginal Fistula. Urol Clin North Am. 2019 Feb;46(1):123-133.
25. Moses RA, Ann Gormley E. State of the Art for Treatment of Vesicovaginal Fistula. Curr Urol Rep. 2017 Aug;18(8):60.

Gebelikte Ürolojik Problemler

Tolga EROĞLU, Emre ARI, Mustafa KADIHASANOĞLU

40 Bölüm

GİRİŞ

Gebelik sırasında üriner sistemde meydana gelen belirgin anatomik ve fizyolojik değişiklikler tüm sistemi etkileyebilme potansiyelindedir. Bu değişiklikler, gebelik süresince böbrek fonksiyonlarında meydana gelen değişimler sonucu olabileceği gibi doğum sırasında meydana gelebilecek patolojik olaylar neticesinde de ortaya çıkabilir ve hem annenin hem de fetusun hayatını tehlikeye sokacak sonuçlar meydana getirebilir. Bu nedenle, ürolojik problemleri olan hastalara özenle yaklaşılmalı tedavi planları dikkatli yapılmalıdır. Gebelere doğru zamanda yapılacak doğru bir müdahale, anne ve fetusun mortalite ve morbiditesini etkilemesi açısından çok önemlidir.

ANATOMİK VE FİZYOLOJİK DEĞİŞİMLER

Üst Üriner Sistem

Normal devam eden bir gebelikte böbrek uzunluğu yaklaşık 1 cm artar. Bunun nedeni artmış renal ve interstisyel volümdür. Renal biyopsi örneklerinde histolojik değişiklik saptanmamıştır. Böbrek pelvisinin genişlemesi ve üreterdeki dilatasyon, gebeliğin yedinci haftasından itibaren görülmeye başlar ve erken dönemde progesteronun kas gevşetici etkisinin, geç dönemde ise büyüyen uterusun mekanik olarak meydana getirdiği obstrüksiyonun bir sonucudur. Progesteron, üreterik tonusu azaltarak peristaltizmin ve kontraksiyon basıncının azalmasına neden olur (1). Fizyolojik olarak kabul edilen hidronefroza çoğunlukla ikinci ve üçüncü trimesterde rastlanılır ve üçüncü trimesterdeki gebelerin %50-90'ında görülür. Pelvikalisiyel dilatasyon sağda yaklaşık 15 mm ve solda yaklaşık 5 mm olarak görülebilir (2). Uterusun saat yönündeki rotasyonu ve sigmoid kolonun sol üreteri koruyucu etkisi nedeniyle genişleme daha çok sağda görülmektedir. Bunun dışında sağ ovaryan ven, inferior vena kavaya dökülmeden önce sağ üreteri önden çaprazlarken; sol ovaryan ven, renal ven ile birleşmeden önce sol üretere paralel bir seyir göstermektedir. Gebelik sırasında olu-

şan bu anatomik ve fizyolojik değişiklikler bakteriürinin doğal seyrini belirgin olarak değiştirir. Bu değişiklikler, gebe kadınların pyelonefrite daha yatkın olmalarına neden olabilir ve farklı tedaviler gerektirebilir.

Böbrek fonksiyonları değerlendirildiğinde, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) %40-65 ve efektif renal plazma akımında %60-80 oranında artış olduğu tespit edilmiştir (3-4). Bunun bir sonucu olarak da gebelerde plazma kreatinin, üre ve ürik asit değerleri gebe olmayan bir kadına göre daha düşüktür.

Alt Üriner Sistem

Serum östrojen ve progesteron seviyelerinin yükselmesi, mesane ve üretra mukozasının daha hiperemik ve konjesyone görülmesine ve üretranın değişici epitelyumunun daha skuamöz şekil almasına neden olur. Artan östrojen detrusor kasında hipertrofi meydana getirirken; artan progesteron ise mesanede rölatif bir hipotoniye sebebiyet vererek mesane kapasitesini arttırır.

Meydana gelen bu yapısal değişikliklerin yanında; büyüyen uterus, mesaneyi yukarı ve öne doğru iterek, gebelik başlangıcında pelvik bir organ olan mesanenin üçüncü trimesterde abdominal bir organa dönüşmesine sebebiyet verir. Mesane tabanı genişler ve trigon konkav halden daha konveks bir görünüme değişir. Gebelerde yapılmış radyolojik çalışmalarda; fundusun, mesanenin şeklini değiştirdiği ve doğum sırasında mesane boynunun ileri doğru giderek daha bir tünel biçimini aldığı gösterilmiştir (5). Mesane fonksiyonunun değerlendirildiği ürodinamik çalışmalarda total ve fonksiyonel üretral uzunluğun arttığı; mesane içi basıncın 9-20 cm su ölçüsünde yükseldiği ve bununla ilişkili olacak şekilde üretral kapanma basıncının da arttığı tespit edilmiştir (6).

GEBELİKTEKİ ÜROLOJİK PROBLEMLER

Üst Üriner Sistem

Hidronefroz

Üçüncü trimesterdeki gebelerin yaklaşık %90'nında hafif derecede de olsa hidronefroz bulunmaktadır (7). Komplike olmamış, asemptomatik hidronefrozlar, evre 2'ye kadar ultrasonografi ile takip edebilir. Bu tip hidronefrozlar, doğum sonrasında 48. saatten itibaren normale dönmeye başlar ve yaklaşık 6. haftada tamamen kaybolurlar. Artmış diürez, üriner sistem taşları ve nedeni tam belirlenemeyen obstrüksiyonlar, semptomatik akut hidronefroza yola açabilir. Semptomatik akut hidronefroz, gebelerin %3'ünden azında görülür (8). Akut veya ilerlemiş bir hidronefrozla karşılaşıldığında, bunun hem annenin hem de bebeğin hayatını tehdit edebilecek piyelonefrite sebep olabileceği düşünülüp, enfeksiyon varlığı açısından hastanın değerlendirilmesi gerekmektedir. İdrar tahlili ve kültürü, renal fonksiyon değerlendirilmesi ve ultrasonografi ile değerlendirilme gerekmektedir. Enfeksiyon konservatif yöntemlerle vakaların %90'ından fazlasında düzelir (9). Hidronefroz; enfeksiyonun 48 saatlik takibine rağmen geçmiyorsa, komplike olduğu düşünülmelidir. İleri bölümlerde detaylı olarak anlatılacağı şekilde uygun bir yöntemle hidronefroza neden olan obstrüksiyon giderilmelidir.

Enfeksiyon

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSİ), gebelerde oldukça sık görülen bir komplikasyondur. Her ne kadar, idrardaki 10^5 cfu/ml'den fazla bakteri kolonisi gebelerde piyelonefrit olarak tanımlansa da yüz kadar bakteri kolonisi de gebelerde aktif enfeksiyona neden olabilmektedir (10, 11). En sık görülen mikroorganizma *E. coli* olup, gebelerde görülen bakteriürinin %75-90'ından sorumludur. Klebsiella, Proteus ve Pseudomonas da enfeksiyon etkeni olabilen diğer ajanlardır.

Gebelerdeki asemptomatik bakteriüri prevalansı %2-15 arasında olup, gebe olmayan kadınlar ile benzer orandadır (12). Fakat 3-4 kat daha hızlı biçimde ilerleyerek, semptomdan bağımsız olarak gebelerin yaklaşık %30'unda semptomatik üriner enfeksiyona ve hatta piyelonefrite bile(gerek yok) yol açabilir (13). Diyabet, daha önce ÜSİ geçirmiş olma, düşük sosyo-ekonomik sınıfta olma, multiparite ve orak hücre hastalığı, asemptomatik bakteriüri için risk faktörleridir (9). Gebelerde asemptomatik bakteriürinin patolojik olma riskini arttıran bir takım faktörler de bulunmaktadır. Mesanede detrusörün progesteron etkisiyle hipotoniye girmesi, üreterin dilatasyon sonucu hacminin artması ve östrojenin özellikle *E. coli* kaynaklı üriner enfeksiyonlar üzerindeki kolaylaştırıcı etkisi, bu faktörlerden belli başlı olanlarıdır. (11). Asemptomatik bakteriüri ile preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı arasında kesin bir ilişki bulunamamıştır (14). Bazı tanı ve tedavi kılavuzlarında gebe kadınların taranması ve tedavi edilmesi gerektiği(gerek yok) önerilse de, elde edilen sonuçlar kesin bir kanıt oluşturacak kadar güçlü değildir (15). Asemptomatik bakteriüri tespit edildiğinde; amoksisilin, nitrofurantoin, oral sefalosporinler ve nalidiksik asit gibi antibiyotiklerle tedavi edilmelidir.

Maternal ve fetal mortalite ve morbiditeyle ilişkili olduğu gösterilmiş olan akut piyelonefrit, gebelerde %1-2 oranında görülmektedir. Gebelerde görülen en sık renal komplikasyon olan piyelonefrit, ayrıca en sık non-obstetrik antepartum hospitalizasyon nedenidir (16). Asemptomatik bakteriüri, sistit, üriner sistemdeki malformasyonlar ve taşlar, piyelonefrit için risk faktörleridir. Bu nedenle asemptomatik bakteriürinin tedavi edilmesi gerekmektedir. Ateş, kostavertebral açı hassasiyeti, sistit benzeri semptomlar ve genel durum bozukluğu, tipik belirtileridir. Erken doğum eylemi de bir belirtisi olabilir. Şiddetli vakalarda sepsis ve respiratuvar distres gelişimine kadar ilerleyebilir. Bu nedenle hidrasyon ve antibiyoterapiyi içeren agresif tedavi, gebelerdeki akut piyelonefrit için önemlidir. Erken doğum, düşük doğum ağırlığı, intrauterin büyüme geriliği, prenatal ölüm, erken membran rüptürü ve annede preeklampsi, anemi, böbrek ve solunum yetmezliği gibi komplikasyonlara neden olabilecek olan piyelonefrit, ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporinlerle tedavi edilir. Kısa süre olarak uygulanabilecek(uygulanan) aminoglikozitler de gebelere verilebilir. Fakat uzun süreli kullanımda fetusta sekizinci sinir hasarı meydana gelebileceği unutulmamalıdır.

Bakteriyolojik olarak tespit edilmiş üç ve daha fazla ÜSİ, rekürren olarak kabul edilir. doğum öncesi ultrasonografi ve doğum sonrası intravenöz piyelografi değer-

lendirme yapılmalıdır. Akut enfeksiyon, kültür antibiyogramdan elde edilen duyarlılık sonuçlarına göre seçilecek antibiyotikle tedavi edildikten sonra uygun görülen bir antibiyotikle uzun süreli koruyucu tedavi uygulanmalıdır.

Antibiyotik seçimi dikkatli yapılmalı ve eğer mümkünse antibiyogramlara uygun ajan verilmelidir. Gebelerde komplike olmamış ÜSİ'de rutin olarak kullanılabilecek başlıca antibiyotikler, penisilinler, sefalosporinler ve fosfomisindir (15). Nitrofurantoin, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinde ve gebeliğin son trimesterinde kullanılmamalıdır. Nöral tüp gelişimini bozan antifolat ajan trimetoprim ve ilk ve son trimesterde plasentayı geçip albüminle yer değiştirerek bilirubinin albümine yapışmasını engelleyerek kernikterusa neden olabilen sülfonamidler önerilmemektedir. Tetrasiklinler, kemik ve diş displazisine ve renk bozulmasına sebep olduklarından kesinlikle verilmemelidir. Kinolonların kıkırdak erimesine neden olduğu gebe köpeklerde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Makrolidlerin de özellikle ilk trimesterde kullanıldığında düşüklere neden olduğu bilinmektedir. Günlük olarak düşük doz profilaktik antibiyotik kullanımının, piyelonefrit veya rekürren ÜSİ insidansını etkilemediğini gösteren meta-analizler bulunmaktadır (17).

Doğum sırasında sonda konulmuş kadınlarda postpartum bakteriüri iki kat daha sık görülmektedir. Bu nedenle doğum sırasında sonda konulması önerilmemektedir.

Üriner Sistem Taşları

Renal kolik, gebelerde doğumla ilişkili olmayan ve hastaneye başvuruyu gerektirecek kadar şiddetli olabilen en sık abdominal ağrı nedenidir (18). Üriner stazdaki artış, enfeksiyon ve büyüyen uterusun bir sonucu olan obstrüksiyon, taş oluşumunu kolaylaştırıcı faktörler olsa da; gebelerde taş görülme oranı aynı yaş grubundaki gebe olmayan kadınlardakine benzerdir ve insidansı %0,03-0,5 olarak bildirilmektedir (18-20). Böbrek taşlarının, gebe kadınlarda erken doğum, düşük doğum ağırlığı, preeklempsi, sezeryan gereksinimi ve erken membran rüptürü riskini artırdığı gösterilmiştir (21). Toplayıcı sistemin kapasitesinin tahmini 200-300 ml kadar artışı, üriner sistemde staza neden olmakta ve taş oluşumunu kolaylaştırmaktadır (22). Ayrıca sodyum, kalsiyum ve ürik asidin de artmış GFR dolayısıyla daha fazla ekstrete edilmesi, taş oluşumunu kolaylaştırıcı rol oynamaktadır. Kolaylaştırıcı faktörlerin aksine; idrarın daha alkali olması, renal kan akımının artması; idrara daha çok sitrat, magnezyum ve nefrokalsin ekskrete edilmesi, üriner sistemde taşın meydana gelmesini engelleyici faktörlerdir (23-25). Her ne kadar gebelerdeki nefrolitiyazis insidansı normal popülasyondan fark göstermese de nefrostomi tüpü ve DJ stent enkrüstasyonu daha sık görülmektedir (21).

Diyette fazla miktarda kalsiyum ve sodyum alımı, kırmızı et tüketimi, obezite ve ileri yaş, gebelerde taş hastalığı için risk oluşturmaktadır (9). Gebelik varlığı, daha önce taş hikayesi olan hastalarda riski artırmamaktadır. Taşlar, böbrek pelvikalisyel sisteminden daha çok üreterde lokalize olmaktadır. Fakat lokalizasyon açısından sağ ve sol üreter açısından fark yoktur. Genellikle üreteral dilatasyonun en belirgin olduğu 20. gebelik haftasından sonra belirti

vermeye başlar. Ağrı ve hassasiyet gibi akut piyelonefriti taklit eden semptomlar ile belirti verse de ateşe neden olmaz. Gebelikte görülen pelvikalisiyel ve üreteral dilatasyondan dolayı hematüri ve kolik gibi semptomlar olmayabilir.

Gebelerdeki taş hastalığı, hem tanı hem de tedavi açısından hekimler için oldukça zor bir durumdur. Tanı sırasında karşılaşılan belirtiler, normal gebelik sürecinde görülebilen semptomlar olduğundan, ayırıcı tanıyı zorlaştırabilir. Retrospektif bir derlemede elde edilen veriler, en sık karşılaşılan belirti ve bulguların, ürolitiyazis ile fizyolojik hidronefrozu birbirinden ayırmada yetersiz kaldığını göstermektedir (26). Bunun dışında, üriner sistem taş hastalığının tanısında kullanılan(gerek yok) olmazsa olmaz X-ışınlı görüntüleme yöntemlerinin gebelerde kullanımı halen tartışma konusudur. Tedavide anneye uygulanması gerekebilecek anestezinin de fetusta bir takım riskler oluşturabileceği de(gerek yok) unutulmamalıdır.

İlk değerlendirme, tam idrar tahlili, renal fonksiyonlar hakkında kısmi de olsa bilgi veren kreatinin ve ultrasonografiyle yapılır ve şüphede kalındığı durumlarda diğer görüntüleme yöntemlerine de başvurulabilir. Amerikan ve Avrupa Üroloji Dernekleri ve Amerikan Radyoloji Birliği, ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografiyi önermektedir. Ultrasonografinin etkinliği ortalama %56,2 oranında bildirilmektedir (26). Resistif indeks ve üreteral orifisteki jet akımın görülebildiği Doppler ultrasonografi incelemesinin katkısıyla bu oran, %71,9-77'ye yükselmektedir (26, 27). Resistif indeksin yanlış pozitif olduğu durumlar da söz konusu olabilmektedir. Uterusun büyümesi nedeniyle üreterovezikal bileşkeye bası uygulayabileceği ve resistif indeksi artırabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle kontralateral dekübit pozisyonunda doppler ultrasonografiyi tekrar uygulamak yanlış pozitifliği önleyecektir (28). Manyetik rezonans ürografi, taşın direk olarak görülememesi ve T2 ağırlıklı görüntülerde üreterde dolum defekti olarak tespit edilebilmesi nedeniyle pek yaygın olarak kullanılmamaktadır. Günümüzde, gebelere düşük dozla uygulanan bilgisayarlı tomografi (BT) kullanımına yönelik yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Dört mm'den büyük üreter taşlarının görüntülenmesinde düşük doz BT'nin yeterli düzeyde duyarlılık sağladığı bildirilmektedir (29, 30). Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği, iyonize radyasyondan duyulacak endişenin, tıbbi olarak gerektiği durumlarda X-ışını içeren görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasına mani olmaması gerektiğini bildirmektedir (31). Kalsiyum fosfat taşları %65,6 oranında görülse de, struvit taşlarının olduğu da bildirilmiştir (20).

Yatak istirahati, hidrasyon ve analjezik tedaviyi içeren konservatif tedavi, %66,6-81 arasındaki başarı oranıyla ilk uygulanacak tedavi yöntemidir (32, 33). Üreter dilatasyonunun da katkısıyla, 1 cm'den küçük üreter taşlarının spontan düşme oranı %70-80 arasında değişmektedir (21). Hatta düşmeyen taşların da yarısının doğum sonrası düştüğü bildirilmektedir (21). Medikal ekspülsif tedavinin (MET) gebelerde uygulanması tartışmalı bir konudur. Progesteronun da alfa-blokerlere benzer şekilde etki ederek, üreter düz kasında relaksasyon yaptığı unutulmamalıdır. Az sayıda hasta üzerinde yapılmış çalışmalarda, MET'in hem hasta hem de fetüs üzerinde pek bir fayda sağlamadığı bildirilmiştir (34, 35).

Semptomatik üriner sistem taşlarında, bilateral obstrüksiyonda, soliter böbrekte hidronefroz varsa, obstrüksiyona enfeksiyon veya sepsis eşlik ediyorsa; elektif tedaviyi erteleyebilmek için uygulanacak girişimler, perkütan nefrostomi veya üreteral stent uygulanmasıdır Lokal anestezi altında veya sedasyonla uygulanabilmeleri ve etkin bir dekompresyon sağlamaları başlıca avantajlarıdır. Üreteral stentlerin, irritatif semptomlar, stentin yerleştirilmesi esnasında üreterde meydana gelebilecek yaralanmalar, üriner sistemde enfeksiyon, enkrüstasyon ve bunun sonucu stentin tıkanması ve hematüri; perkütan nefrostomi kateterlerinin ise ürosepsis, renal hemoraji ve hematüri gibi istenmeyen yan etkileri bulunmaktadır. Gebelikte artan kalsiyum emilimi nedeniyle daha hızlı enkrüstasyon meydana gelebileceğinden, stent ve kateterlerin 4-6 hafta arayla değiştirilmesi gerekliliği bir diğer dezavantajlarıdır. Üreteral stent değişimi gebelerde daha çok morbiditeye yol açacağından, erken dönemde perkütan nefrostomi kateteri tercih edilmesi ve üreteral stentlerin de(gerek yok) son trimester gebelerde uygulanması daha mantıklı bir seçim olacaktır (20).

Şok dalga litotripsi, gebelerde taş hastalığının definitif tedavisinde mutlak kontrendikedir. Fetüsün radyasyona maruz kalması, anneye uygulanacak anestezinin fetüs üzerindeki etkileri ve şok dalgalarının fetüs üzerindeki henüz bilinmeyen etkileri, başlıca kontrendikasyon oluşturan faktörlerdir. Literatürde, gebe olduğunu bilmeyen kadınlara uygulanan şok dalga tedavisinin herhangi bir düşüğe veya fetal anomaliye neden olmadığını bildiren vaka sunumları da bulunmaktadır (36).

Gebelerde en sık ürolojik cerrahi nedeni, semptomatik ürolitiyazistir. Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Birliği ile Amerikan Anestezistler Derneği'nin ortak yayınladığı kılavuzda, ürologların dikkat etmesi gereken noktalar belirtilmiştir (37). Bir gebede hangi trimesterde olursa olsun, tıbbi olarak gerekli cerrahiden kaçınılmamalı veya operasyon geciktirilmemelidir. Aksi halde, hem gebenin hem de fetüsün hayatı tehlikeye atılmış olur. Elektif cerrahi gerekiyorsa mutlaka doğum sonrasına ertelenmelidir. Cerrahi işlemler, yenidoğan ve pediatri servislerinin olduğu merkezlerde ve operasyon planlanıyorsa obstetri uzmanı önceden bilgilendirilerek, perioperatif monitorizasyon açısından koordinasyon sağlanmalıdır (37).

Gebelerde semptomatik üriner sistem taşlarının üreteroskopik tedavi sonuçları, üreteroskop ve lazer teknolojilerindeki gelişmelere paralel olarak artmaktadır. Literatürde %70-100 arasında başarı oranları bildirilmektedir (38-40). Komplikasyon oranları, gebe olmayan kadınlardakine benzer ve %8,6 oranında, çoğunlukla Clavien birinci veya ikinci derecedir (41). İki bin on iki yılında yayınlanmış bir meta-analizde, %86 oranında başarı ve sadece %1,6 oranında ciddi komplikasyon olduğu saptanmıştır (42). Hiçbir vakada fetal komplikasyon bildirilmemiştir. Cerrahi uygulanmasının preterm doğumu artırıp artırmadığını değerlendiren bir çalışmada, girişim yapılmayanlarda erken doğum riski 1,72 iken, üreteroskopi uygulananlarda bu oranın 1,69 olarak bulunmuş olması, taş operasyonlarının düşünüldüğü kadar riskli olmadığını göstermektedir (43). Distal üreter taşlarına, spinal anestezi altında efektif girişim sağla-

nabilmektedir. Taşların kırılması için, günümüzde holmiyum lazer önerilmektedir. Elektrohidrolik ve pnömatik litotriptörlerde olduğu gibi sese neden olmaması, üreteri geçemeyen düşük ısı oluşumu ve enerji penetrasyonunun 0,5 mm'den daha az olması, başlıca avantajlarıdır (38). Elektrohidrolik litotriptörler ise, yüksek pik basınçlarından ötürü fetüse zarar verme potansiyeli taşıdıkları için önerilmemektedir.

BÖBREK YETMEZLİĞİ

Böbrek yetmezliği, gebelik sırasında hem anneyi hem de bebeği etkileyebilir. Bu durum gebelik öncesi var olan böbrek yetmezliğine bağlı olabileceği gibi, gebelik sırasında da gelişebilir. Klasik olarak tüm hastalarda görüldüğü üzere, prerenal, renal ve postrenal sebeplere bağlı olarak gelişebilir (Tablo 1). Preeklampsi, uterin sepsis, piyelonefrit ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri gibi gebelerde izlenebilen komplikasyonlara sekonder olarak da görülebilir (11). Tüm patolojilerde böbrek yetmezliğine yol açan neden, akut tübüler nekrozdur (44). Eskiden 1/3.000 olan insidansı günümüzde 1/15.000-20.000'e kadar gerilemiş olmasına rağmen, mortalite oranları %0-30 arasında değişmeden kalmıştır (44). Obstetrik hemoraji ve preeklempsinin tedavisindeki ilerlemelerle, gelişmiş ülkelerde akut böbrek yetmezliği görülme sıklığı azalmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği olan kadınlarda, gebeliğin böbrek fonksiyonlarına etkisi; gebelik öncesi böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğun derecesine, hipertansiyon varlığına ve şiddetli proteinüri varlığına bağlı olarak olumsuz etkilenmektedir. Gebelikten önce serum kreatinin değerleri 1,5 mg/dl'nin üstünde olan kadınların %43'ünde, böbrek fonksiyonlarında daha da azalma ve %10'unda son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme görülmektedir (45, 46). Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle renal transplantasyon yapılan hastaların, operasyon sonrasındaki(gerek yok) ilk iki yıl içinde gebe kalmaları önerilmemektedir. Gebe kaldıkları takdirde, sitotoksik antikorlardan dolayı %9 oranında rejeksiyon riski bulunmaktadır. Rejeksiyonu önlemek için kullanılan ilaçlardan prednizolonun,

Tablo 1. Gebelikte görülen böbrek yetmezliği nedenleri

Prerenal	Renal	Postrenal
Hemoraji	Daha öncesinde var olan böbrek yetmezliği	Obstruksiyon
Hiperemezis gravidarum	İskemi	Cerrahi travma
Sepsis	Preeklampsi	İlaçlar Sülfonamid Asiklovir
Amniyotik sıvı embolisi	Hemoliz	
Plasenta previa	HELLP sendromu	
Plasental abrupsiyon	Trombotik mikroanjiyopatiler	
Uterin rüptür	Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	
Uterin sepsis	Piyelonefrit	

fetusta adrenal yetmezliği neden olduğu; plasentayı geçebilen azotioprinin de yapılan deneysel çalışmalarda teratojenik etki gösterdiği saptanmış (47) olsa da, insanlarda yapılan klinik araştırmalarda bunun böyle olmadığı gösterilmiştir (48). Henüz daha(gerek yok) tam gelişmemiş fetal karaciğerin azotioprinini metabolize edecek inozinat pirofosforilaz enziminden yoksun olması, aktif metabolit olan merkaptopürinin oluşmasını engellediğinden, fetusta nükleik asit sentezini bozarak organogenezi etkileyecek toksik etkilerden koruduğu düşünülmektedir (49).

Gebelerdeki böbrek yetmezliğinin tedavisinde, başarı için destekleyici unsurlar; hızlı ve doğru değerlendirme, altta yatan nedenin düzeltilmesi ve daha ileri seviyede zararın önlenmesidir. Akut böbrek yetmezliğinde, gebe olmayan hastalarda olduğu gibi sıvı tedavisi ilk basamak tedavidir. İdrar çıkışının ve renal perfüzyonun başlaması ve idamesinin sağlanması, tedavi prensiplerini oluşturmaktadır.

Alt Üriner Sistem

Gebelerde alt üriner sistem semptomları oldukça sık görülmektedir. Bu semptomların çoğu, gebelikte meydana gelen anatomik ve fizyolojik değişimlerin bir sonucu olarak meydana gelirken, bir kısmı da gebeliğin veya doğum travayının meydana getirdiği doku hasarı sonucudur.

SIK SIK İDRARA ÇIKMA VE GECE İDRARA KALKMA

Gebelikte en sık görülen ve ilk ortaya çıkan semptomlardır. Bu semptomların ilk trimesterdan itibaren görülmesinin nedeni, artan GFR ve idrar çıkışının ve gebelikte yatakta geçen istirahat süresinin artmasıdır. Gebe olmayan kadınlar günde 4-6 arasında idrara çıkarken, gece nadiren idrara kalkarlar. Gebelerde ise ilk trimesterde %59, ikinci trimesterde %61 ve üçüncü trimesterde %81 oranında sık idrara çıkma olduğu bildirilmiştir (11). Noktüriyse %23-66 arasında bildirilmektedir (11). Sık sık idrara çıkmanın mesane tonusuyla veya postürle ilişkili olmadığı, polidipsi ve poliüriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (50). Birinci trimesterde su alımı ve atımı artarken, ikinci trimesterde değişmeden kalır. Son trimesterdeyse sodyum atımındaki azalma, su atımını da azaltır. Fakat uterusun giderek büyümesi, mesaneye giderek daha çok baskı uygulayarak daha sık idrara çıkmaya neden olur. Bunun dışında, gebelerin yaklaşık %4'ünde üriner enfeksiyonlara bağlı olarak da sık sık idrara çıkma görülebilir (9). Gece idrara kalkmanın nedenleri ise sodyum atımındaki artış ve yatar pozisyona geçince ödemin yer değiştirmesidir (51).

İŞEME GÜÇLÜĞÜ

İlk 2 trimesterde gebelerin %27'sinden fazlasında, işemeye başlamada güçlük çekildiği görülmüştür (52). İkinci ve üçüncü trimester gebelerde yapılan işeme akım çalışmasında, ilk trimester ve kontrol grubuna göre daha yüksek tepe akım hızı ve daha çok işenen akım olduğu saptanmıştır (53).

Gebelerde üriner retansiyon görülebilmektedir. Üriner retansiyon, retrovert uterusun büyümesi ve bunun sonucu olarak fundusun sakral promontoryumun altına sıkışmasıyla ilişkilidir (54). Bunun haricin-

de, büyümüş bir fibroid veya pelvik bir kitle de retansiyona neden olabilir. On altıncı gebelik haftasına gelindiğinde, üriner retansiyon büyüyen uterusun pelvisten çıkışına bağlı olarak kendiliğinden düzelir. Üriner retansiyon olduğunda, temiz aralıklı katerizasyon yapılabilir veya sonda konulabilir. Bunun haricinde uterus manuel olarak indirilebilir veya uterusun pozisyonunu korumak için Hodge peser yerleştirilebilir (11). Böylece, mesane boynu üzerindeki baskı kaldırılıp üriner retansiyon önlenmiş olur. Can sıkıcı bir problem gibi görülse de, uzun dönemde herhangi bir sekel bırakmadan düzelmektedir.

Doğum sonrası retansiyon ise %0,45-17,9 arasında görülmektedir (55, 56). Vajinal doğumdan sonraki 6. saatte hastanın işeyememesi ile tanı konulur. İlk doğum, epidural anestezi, doğum sırasında enstrüman kullanımı, perineal epizyotomi, sezaryen doğum ve doğum süresinin 800 dakikadan uzun sürmesi, postpartum üriner retansiyon için risk faktörleridir (11, 57-59). Son epidural anestezi dozu uygulandıktan yaklaşık dört saat sonrasına kadar mesaneden dolum hissi alınamadığı gösterilmiştir (60). Bu süre içinde mesanede aşırı distansiyon olabilir ve bunun sonucunda kalıcı detrusör disfonksiyonu meydana gelebilir. Bunu engellemek için, risk altındaki kadınlar doğum sonrası yakından takip edilmeli ve işeyemiyorlarsa uygun görülecek bir yöntemle kateterize edilmelidir.

SIKIŞMA VE SIKIŞMA İDRAR KAÇIRMASI

Gebe kadınların %22,9-62'sinde, sıkışma ve %5,9-18'inde sıkışma idrar kaçırması görüldüğü bildirilmiştir (61-63). Büyüyen uterusun ve artan fetal ağırlığın, gebelik boyunca pelvik taban kasları üzerindeki artan baskısı, gebelikle ilişkili hormonal değişikliklerle birlikte, pelvik taban kaslarının gücünün azalmasına neden olabilir (64). Mesane fonksiyonlarının değerlendirildiği ürodinami çalışmalarında, gebelerde %8,1-23 arasında detrusör instabilitesi olduğu saptamıştır (61, 65). Bu çalışmalardan elde edilen bulgularla, sıkışma veya sıkışma idrar kaçırmasının, sadece detrusör instablitesiyle ilişkili olmadığı, bunun haricinde kompliyansta azalmanın veya üretral instabilitenin de bundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (11).

STRES İDRAR KAÇIRMA

Stres idrar kaçırma, gebelerin %16-85'inde görülen ciddi bir problemdir (11). Daha çok multiparlarda ve normal doğum yapanlarda görülür ve %3'ünde doğumdan bir yıl sonrasına kadar devam eder (66). Doğumun ikinci evresinin uzun sürmesi ile stres idrar kaçırma arasında ilişki olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (11, 67). Üç ve daha fazla sayıda sezaryen doğum yapanlarda stres inkontinans insidansı, normal doğum yapanlarınkine eşit olduğu gösterilmiştir (68).

Gebelerde görülen stres inkontinansın kesin nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Sinir hasarı ve/veya fizyolojik ve anatomik değişimlerin neden olabileceği ileri sürülmektedir. Pelvik taban yapısındaki kollajende, anormalliklerin de stres üriner inkontinansa neden olacağı düşünülen bir diğer nedendir (11). Stres üriner inkonti-

nansın nedenini araştırmaya yönelik yapılan ürodinamik çalışmalarda, mutlak ve fonksiyonel üretral uzunluğun, stres üriner inkontinansı olmayan gebelerde, olanlara göre anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (6). Yine buna benzer şekilde, kontinan gebelerde artan mesane içi basıncı dengelemek için üretral kapanma basıncının gebelik süresince arttığı ve gebelik sonrasında normal sınırlara döndüğü de saptanmıştır (6). Üretral kapanma basıncının artması, artan kan akımının üretral sfinkter hacmini arttırması sonucu olduğu düşünülmektedir (69).

Vajinal doğumun üretral sfikterde meydana getirdiği kalıcı yapısal bozulmaların da stres inkontinansa neden olduğu gösterilmiştir. Vajinal doğum sayısı arttıkça, distal üretral sfinkter mekanizmasındaki bozulmanın da arttığı tespit edilmiştir (70).

Gerçek stres idrar kaçırması olan kadınlarda yapılan çalışmalarda, periüretral çizgili kasta ve pubokoksigeus kasını innerve eden pudendal sinirin perineal dalında iletim bozukluğu olduğu gösterilmiştir (71, 72). Pudendal sinirdeki bu travma, hem direk ezilme hem de gerilme sonucu meydana gelmektedir (73). Vajinal doğum yapanların %41'inde, doğumdan 48-72 saat sonra pudendal sinir son motor nöron gecikme zamanında uzama olduğu tespit edilmiş, sezaryen doğum yapanlardaysa bu gecikmenin olmadığı görülmüştür (73). Pudendal sinirdeki bu gecikme, doğumdan sonraki 2. ayda normale dönmektedir. Vajinal doğum sayısı arttıkça pudendal sinirde olan hasar daha(gerek yok) da artmaktadır. Doğum sırasında enstrüman kullanımı, bebek ağırlığının fazla olması, bebeğin baş çevresinin büyük olması ve doğumun ikinci evresinin uzaması da pudendal sinir hasarı için risk oluşturmaktadır (73, 74).

Vajinal doğumun meydana getirdiği travma, kas ve bağ dokusunda hasara neden olmaktadır. Üretral ayrılma ve pelvik taban kaslarında yırtılma, en sık görülen problemlerdir (75). Bu travmaların sonucu olarak, mesane boynunun olması gereken yerden ciddi ölçüde aşağı sarkması ve mobilitesinin artması üretral desteğin bozulmasına ve idrar kaçırmaya neden olur. Bazı kadınlarda kollajen yapısında kalıtımsal olarak anormallik söz konusudur. Gebelikte bağ dokusunun gerilim özelliği, içeriğindeki kollajen miktarının azalması ve glikozaminoglikan miktarının artmasından dolayı azalır (76). Bağ dokusunun kollajen yapısındaki bu değişim, mesane boynunun mobilitesini ve yerleşimini etkileyerek stres inkontinans gelişimine neden olur (11).

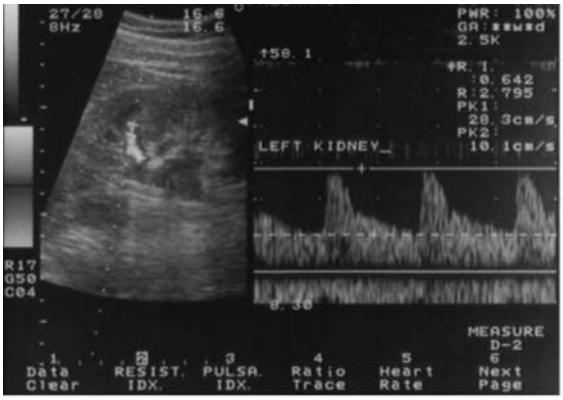
Stres inkontinansın tedavisinde çoğunlukla pelvik taban egzersizleri ve mesane eğitimi önerilmektedir.

DOĞUM SIRASINDA MEYDANA GELEN ÜROLOJİK TRAVMALAR

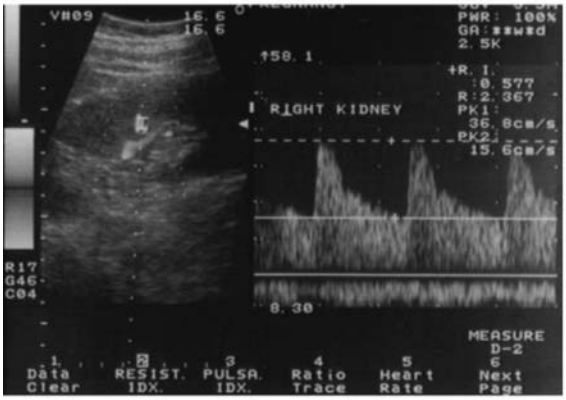
Özellikle mesane, doğum sırasında travmaya oldukça açıktır. Doğum sonrasında yapılacak bir sistoskopide, özellikle trigon çevresinde mesane mukozasının konjesyone olduğu, submukozal hemoraji ve kapiller sızma meydana geldiği görülür (77). Sezaryen doğum üriner sistem travması açısından masum değildir ve sezaryen sırasında mesane travma riski altındadır. Sezaryen doğumların yaklaşık %1'inde mesane travması görülür ve daha önce sezaryen ve diğer

abdominal operasyon geçirmiş olma, Pfannenstiel ve alt segment insizyon, doğumun ikinci evresinin uzamış olması ve sezaryen histerektomi yapılması riski arttırır (11). Mesanenin en çok kubbe kısmı zarar görür ve açılma olduğunda iki kat olarak kapatmak gerekir. Trigon veya üreteral orifislere kadar uzanmış yırtılmalarda, üreteral reimplantasyon yapılması veya üreteral stent konulması gerekebilir. Mesane yaralanmaları çoğunlukla hemen fark edilir. Üreter yaralanmaları ise çok nadiren olur ve tanısı genelde hastada yaralanma olan tarafta hassasiyet veya hidronefroz varlığı(gerek yok) geliştiğinde konulur. Üreter travma insidansı %0,02 ile 0,1 arasında değişmektedir (78, 79). Doğum sırasında meydana gelen ürolojik travmaların olay anında fark edilip gerekli tedavinin yapılması, ileride gelişebilecek ürosepsis ve ürogenital fistüllerin önlenmesi açısından önem arz etmektedir.

Sezaryen doğumlardan sonra yaklaşık %0,7 oranında vezikovajinal fistül gelişir. Gelişmiş ülkelerde nadiren görülen bu komplikasyon, gelişmekte olan ülkelerde uzamış doğum travayı neticesinde anterior



A



B

Şekil 1. Doppler ultrasonografide sol obstrükte üreterde resistif indeks değeri 0,642 iken, obstrükte olmayan sağ üreterde 0,577 olarak ölçülmüş ve ikisinin arasındaki fark 0,065 olarak hesaplanmıştır (27).

vajinal duvarda ve mesanede meydana gelen nekrozun bir sonucudur. Doğum sonrası 7-14 günde total inkontinans şeklinde belirti verir. Şüphelenildiği durumda sistoüretroskopi, boya testi ve intravenöz piyelogram yaparak tanı konulabilir.

MESANE İNVAZYONUNA NEDEN OLAN PLASENTA PERKRETA:

Plasenta perkreata, plasentanın serozayı aşarak mesane gibi çevre dokulara invaze olması demektir. İnsidansı kesin olarak bilinmese de, sezaryen doğumların artışına paralel olarak oldukça sık görüldüğü düşünülmektedir. Gelişmiş ülkelerde, 500 doğumda bir görülme sıklığı olduğu tahmin edilmektedir (80). Plasenta perkreata için en önemli risk faktörü, sezaryen doğum sonrasındaki gebelikte görülen plasenta previadır. Şiddetli kanama neticesi maternal ve fetal ölüme neden olabileceği için, ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile tanı konulması gerekmektedir. Mesane tutulumu olan vakaların yaklaşık %25'inde hematüri olabileceği bildirilmektedir (81).

Plasenta perkreatası olan 54 hastayı içeren bir vaka serisinde, olguların yaklaşık %39'una parsiyel sistektomi ve/veya histerektomi uygulandığı bildirilmiştir (82). Bu nedenle, plasenta perkreatadan şüphelenilen vakalarda ürolojik komplikasyonları azaltmak amacıyla üroloji konsültasyonu planlanmalıdır. Preoperatif üreteral stent yerleştirilmesinin, sezaryen sırasında gerekebilecek histerektomilerde üreteral travmayı azaltabileceğini bildiren yayınlar bulunmaktadır (83).

KAYNAKLAR

1. Swift SE, Ostergard DR. Effects of progesterone on the urinary tract. International Urogynecology Journal. 1993;4(4):232-6.
2. Fried AM, Woodring JH, Thompson DJ. Hydronephrosis of pregnancy: a prospective sequential study of the course of dilatation. J Ultrasound Med. 1983;2(6):255-9.
3. Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, Coffin C, Merouani A, Young D, et al. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. Kidney Int. 1998;54(6):2056-63.
4. Dafnis E, Sabatini S. The effect of pregnancy on renal function: physiology and pathophysiology. The American journal of the medical sciences. 1992;303(3):184-205.
5. Malpas P, Jeffcoate TN, Lister UM. The displacement of the bladder and urethra during labour. The Journal of obstetrics and gynaecology of the British Empire. 1949;56(6):949-60.
6. Iosif S, Ingemarsson I, Ulmsten U. Urodynamic studies in normal pregnancy and in puerperium. American journal of obstetrics and gynecology. 1980;137(6):696-700.
7. Goldfarb RA, Neerhut GJ, Lederer E. Management of acute hydronephrosis of pregnancy by ureteral stenting: risk of stone formation. The Journal of urology. 1989;141(4):921-2.
8. Rasmussen PE, Nielsen FR. Hydronephrosis during pregnancy: a literature survey. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 1988;27(3):249-59.
9. Fiadjoe P, Kannan K, Rane A. Maternal urological problems in pregnancy. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2010;152(1):13-7.
10. Kass EH. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. Archives of internal medicine. 1960;105:194-8.
11. Chaliha C, Stanton SL. Urological problems in pregnancy. BJU international. 2002;89(5):469-76.
12. Kalinderi K, Delkos D, Kalinderis M, Athanasiadis A, Kalogiannidis I. Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. J Obstet Gynaecol. 2018;38(4):448-53.
13. McGladdery SL, Aparicio S, Verrier-Jones K, Roberts R, Sacks SH. Outcome of pregnancy in an Oxford-Cardiff cohort of women with previous bacteriuria. The Quarterly journal of medicine. 1992;83(303):533-9.
14. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 2007(2):Cd000490.
15. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B, et al. Guidelines on Urological Infections: European Association of Urology; 2015.
16. DeYoung TH, Whittington JR, Ennen CS, Poole AT. Pyelonephritis in Pregnancy: Relationship of Fever and Maternal Morbidity. AJP Rep. 2019;9(4):e366-e71.

17. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, Crowther CA. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(7):Cd009279.
18. Cheriachan D, Arianayagam M, Rashid P. Symptomatic urinary stone disease in pregnancy. The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology. 2008;48(1):34-9.
19. Semins MJ, Matlaga BR. Kidney stones during pregnancy. Nature reviews Urology. 2014;11(3):163-8.
20. Tan YK, Cha DY, Gupta M. Management of stones in abnormal situations. The Urologic clinics of North America. 2013;40(1):79-97.
21. White J, Ory J, Lantz Powers AG, Ordon M, Kroft J, Cox A. Urological issues in pregnancy: A review for urologists. Can Urol Assoc J. 2020;14(10):352-7.
22. Mandal D, Saha M, Pal D. Urological disorders and pregnancy: An overall experience. Urology Annals. 2017;9(1):32-6.
23. Ross AE, Handa S, Lingeman JE, Matlaga BR. Kidney stones during pregnancy: an investigation into stone composition. Urological Research. 2008;36(2):99-102.
24. Maikranz P, Coe FL, Parks J, Lindheimer MD. Nephrolithiasis in pregnancy. Am J Kidney Dis. 1987;9(4):354-8.
25. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. Adv Chronic Kidney Dis. 2013;20(3):209-14.
26. Andreoiu M, MacMahon R. Renal colic in pregnancy: lithiasis or physiological hydronephrosis? Urology. 2009;74(4):757-61.
27. Shokeir AA, Mahran MR, Abdulmaaboud M. Renal colic in pregnant women: role of renal resistive index. Urology. 2000;55(3):344-7.
28. Karabulut N, Karabulut A. Colour Doppler evaluation of ureteral jets in normal second and third trimester pregnancy: effect of patient position. Br J Radiol. 2002;75(892):351-5.
29. Ciaschini MW, Remer EM, Baker ME, Lieber M, Herts BR. Urinary calculi: radiation dose reduction of 50% and 75% at CT--effect on sensitivity. Radiology. 2009;251(1):105-11.
30. Karmazyn B, Frush DP, Applegate KE, Maxfield C, Cohen MD, Jones RP. CT with a computer-simulated dose reduction technique for detection of pediatric nephroureterolithiasis: comparison of standard and reduced radiation doses. AJR American journal of roentgenology. 2009;192(1):143-9.
31. ACOG Committee Opinion. Number 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. Obstetrics and gynecology. 2004;104(3):647-51.
32. Meria P, Hadjadj H, Jungers P, Daudon M. Stone formation and pregnancy: pathophysiological insights gained from morphoconstitutional stone analysis. The Journal of urology. 2010;183(4):1412-6.
33. Isen K, Hatipoglu NK, Dedeoglu S, Atilgan I, Caca FN, Hatipoglu N. Experience with the diagnosis and management of symptomatic ureteric stones during pregnancy. Urology. 2012;79(3):508-12.
34. Bailey G, Vaughan L, Rose C, Krambeck A. Perinatal Outcomes with Tamsulosin Therapy for Symptomatic Urolithiasis. J Urol. 2016;195(1):99-103.
35. Theriault B, Morin F, Cloutier J. MP31-02 MEDICAL EXPULSIVE THERAPY IN PREGNANCY; A RETROSPECTIVE STUDY. Journal of Urology. 2018;199(4S):e411-e.
36. Deliveliotis CH, Argyropoulos B, Chrisofos M, Dimopoulos CA. Shockwave lithotripsy in unrecognized pregnancy: interruption or continuation? Journal of endourology / Endourological Society. 2001;15(8):787-8.
37. ACOG Committee Opinion No. 775 Summary: Nonobstetric Surgery During Pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 2019;133(4):844-5.
38. Watterson JD, Girvan AR, Beiko DT, Nott L, Wollin TA, Razvi H, et al. Ureteroscopy and holmium:YAG laser lithotripsy: an emerging definitive management strategy for symptomatic ureteral calculi in pregnancy. Urology. 2002;60(3):383-7.
39. Lifshitz DA, Lingeman JE. Ureteroscopy as a first-line intervention for ureteral calculi in pregnancy. Journal of endourology / Endourological Society. 2002;16(1):19-22.
40. Polat F, Yesil S, Kirac M, Biri H. Treatment outcomes of semirigid ureterorenoscopy and intracorporeal lithotripsy in pregnant women with obstructive ureteral calculi. Urological research. 2011;39(6):487-90.
41. Semins MJ, Trock BJ, Matlaga BR. The safety of ureteroscopy during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. The Journal of urology. 2009;181(1):139-43.
42. Laing KA, Lam TB, McClinton S, Cohen NP, Traxer O, Somani BK. Outcomes of ureteroscopy for stone disease in pregnancy: results from a systematic review of the literature. Urol Int. 2012;89(4):380-6.
43. Swartz MA, Lydon-Rochelle MT, Simon D, Wright JL, Porter MP. Admission for nephrolithiasis in pregnancy and risk of adverse birth outcomes. Obstet Gynecol. 2007;109(5):1099-104.
44. Balofsky A, Fedarau M. Renal Failure in Pregnancy. Critical care clinics. 2016;32(1):73-83.
45. Van Hook JW. Acute kidney injury during pregnancy. Clinical obstetrics and gynecology. 2014;57(4):851-61.
46. Gammill HS, Jeyabalan A. Acute renal failure in pregnancy. Critical care medicine. 2005;33(10 Suppl):S372-84.
47. Polifka JE, Friedman JM. Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. Teratology. 2002;65(5):240-61.
48. Saavedra MA, Sanchez A, Morales S, Angeles U, Jara LJ. Azathioprine during pregnancy in systemic lupus erythematosus patients is not associated with poor fetal outcome. Clinical rheumatology. 2015;34(7):1211-6.
49. Hutson JR, Matlow JN, Moretti ME, Koren G. The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology. 2013;33(1):1-8.
50. Francis WJ. Disturbances of bladder function in relation to pregnancy. The Journal of obstetrics and gynaecology of the British Empire. 1960;67:353-66.
51. Parboosingh J, Doig A. Studies of nocturia in normal pregnancy. The Journal of obstetrics

and gynaecology of the British Commonwealth. 1973;80(10):888-95.
52. Stanton SL, Kerr-Wilson R, Harris VG. The incidence of urological symptoms in normal pregnancy. British journal of obstetrics and gynaecology. 1980;87(10):897-900.
53. Fischer W, Kittel K. [Urine flow measurement in pregnancy and the puerperium]. Zentralblatt fur Gynakologie. 1990;112(10):593-9.
54. Myers DL, Scotti RJ. Acute urinary retention and the incarcerated, retroverted, gravid uterus. A case report. The Journal of reproductive medicine. 1995;40(6):487-90.
55. Saultz JW, Toffler WL, Shackles JY. Postpartum urinary retention. The Journal of the American Board of Family Practice / American Board of Family Practice. 1991;4(5):341-4.
56. Guiheneuf A, Weyl B. [Postpartum-urinary retention. A report of two cases and a review of literature]. Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction. 2008;37(6):614-7.
57. Humburg J. [Postartum urinary retention - without clinical impact?]. Therapeutische Umschau Revue therapeutique. 2008;65(11):681-5.
58. Liang CC, Wong SY, Tsay PT, Chang SD, Tseng LH, Wang MF, et al. The effect of epidural analgesia on postpartum urinary retention in women who deliver vaginally. International journal of obstetric anesthesia. 2002;11(3):164-9.
59. Yip SK, Hin LY, Chung TK. Effect of the duration of labor on postpartum postvoid residual bladder volume. Gynecologic and obstetric investigation. 1998;45(3):177-80.
60. Foon R, Toozs-Hobson P, Millns P, Kilby M. The impact of anesthesia and mode of delivery on the urinary bladder in the postdelivery period. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2010;110(2):114-7.
61. Cutner A, Cardozo LD, Benness CJ. Assessment of urinary symptoms in early pregnancy. British journal of obstetrics and gynaecology. 1991;98(12):1283-6.
62. Chaliha C, Kalia V, Stanton SL, Monga A, Sultan AH. Antenatal prediction of postpartum urinary and fecal incontinence. Obstetrics and gynecology. 1999;94(5 Pt 1):689-94.
63. Brown SJ, Donath S, MacArthur C, McDonald EA, Krastev AH. Urinary incontinence in nulliparous women before and during pregnancy: prevalence, incidence, and associated risk factors. International urogynecology journal. 2010;21(2):193-202.
64. Sangsawang B, Sangsawang N. Stress urinary incontinence in pregnant women: a review of prevalence, pathophysiology, and treatment. Int Urogynecol J. 2013;24(6):901-12.
65. Chaliha C, Bland JM, Monga A, Stanton SL, Sultan AH. Pregnancy and delivery: a urodynamic viewpoint. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2000;107(11):1354-9.
66. Viktrup L, Lose G, Rolff M, Barfoed K. The symptom of stress incontinence caused by pregnancy or delivery in primiparas. Obstetrics and gynecology. 1992;79(6):945-9.
67. Viktrup L, Lose G. Epidural anesthesia during labor and stress incontinence after delivery. Obstetrics and gynecology. 1993;82(6):984-6.
68. Wilson PD, Herbison RM, Herbison GP. Obstetric practice and the prevalence of urinary incontinence three months after delivery. British journal of obstetrics and gynaecology. 1996;103(2):154-61.
69. Schultze H, Wolansky D. [Urethral wall pulsation in pregnant patients, continent and stress incontinent females]. Zentralblatt fur Gynakologie. 1990;112(1):19-22.
70. Tapp A, Cardozo L, Versi E, Montgomery J, Studd J. The effect of vaginal delivery on the urethral sphincter. British journal of obstetrics and gynaecology. 1988;95(2):142-6.
71. Snooks SJ, Badenoch DF, Tiptaft RC, Swash M. Perineal nerve damage in genuine stress urinary incontinence. An electrophysiological study. British journal of urology. 1985;57(4):422-6.
72. Smith AR, Hosker GL, Warrell DW. The role of pudendal nerve damage in the aetiology of genuine stress incontinence in women. British journal of obstetrics and gynaecology. 1989;96(1):29-32.
73. Snooks SJ, Setchell M, Swash M, Henry MM. Injury to innervation of pelvic floor sphincter musculature in childbirth. Lancet (London, England). 1984;2(8402):546-50.
74. Dietz HP. Pelvic floor trauma in childbirth. The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology. 2013;53(3):220-30.
75. Gainey HL. Postpartum observation of pelvic tissue damage: further studies. American journal of obstetrics and gynecology. 1955;70(4):800-7.
76. Lavin JM, Smith ARB, Anderson J. The effect of pregnancy on the connective tissue rectus sheath. Neurourol Urodyn. 1997;16:381-2.
77. Seski AG, Duprey WM. Postpartum intravesical photography. Obstetrics and gynecology. 1961;18:548-56.
78. Onuora VC, al Ariyan R, Koko AH, Abdelwahab AS, al Jawini N. Major injuries to the urinary tract in association with childbirth. East African medical journal. 1997;74(8):523-6.
79. Yeong CT, Lim TL, Tan KH. Ureteral injuries in an obstetric and gynaecology teaching hospital. The Medical journal of Malaysia. 1998;53(1):51-8.
80. Baldwin HJ, Patterson JA, Nippita TA, Torvaldsen S, Ibiebele I, Simpson JM, et al. Maternal and neonatal outcomes following abnormally invasive placenta: a population-based record linkage study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017;96(11):1373-81.
81. Ibrahim MA, Liu A, Dalpiaz A, Schwamb R, Warren K, Khan SA. Urological Manifestations of Placenta Percreta. Curr Urol. 2015;8(2):57-65.
82. Washecka R, Behling A. Urologic complications of placenta percreta invading the urinary bladder: a case report and review of the literature. Hawaii Med J. 2002;61(4):66-9.
83. Eller AG, Porter TF, Soisson P, Silver RM. Optimal management strategies for placenta accreta. Bjog. 2009;116(5):648-54.

KISIM 5

BPH ve AÜSS

Benign Prostat Hiperplazisinde Etiyoloji, Doğal Seyir ve Tanı

Ş.Oğuz DEMİRDÖĞEN, Şenol ADANUR

41 Bölüm

GİRİŞ

Benign prostat hiperplazisi (BPH); yaşlanan erkeklerde oldukça yaygın görülen bir hastalıktır. BPH prevalansı yaşa bağlı bir fenomen olup 60 yaşında sıklığı %50, 85 yaşında ise %90 olarak bildirilmektedir.

BPH'nin etiyolojisi tam olarak anlaşılamamakla ve neden-sonuç ilişkileri tam olarak kurulamamakla birlikte, etiyopatogenezde hormonlar, inflamasyon, apoptozis, büyüme faktörleri, metabolik faktörler ve prostatik doku yeniden şekillenmesinde (remodelling) rol oynayan lokal parakrin - lüminokrin pleiotrop mekanizmalar gibi konular üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Artan yaşın yanı sıra BPH gelişimi için Afro-Amerikan ırk, obezite, tip 2 diabetes mellitus, yüksek düzeyde alkol tüketimi ve fiziksel hareketsizlik risk faktörleri arasında gösterilmektedir.

BPH, asemptomatik seyir gösterebileceği gibi kişinin hayat kalitesini bozabilecek alt üriner sistem semptomlarıyla (AÜSS) birliktelik gösterebilir. BPH, yaşlanan erkekte AÜSS'nin en önemli sebeplerinden birisidir. AÜSS, işeme semptomları, depolama semptomları ve işeme sonrası semptomlar olarak ayrılabilir. İşeme semptomları genellikle obstrüksiyon ve/veya mesanenin detrüsör yetersizliği ile ilişkiliyken depolama semptomları büyük ölçüde urgency, sık idrara çıkma, noktüri ve urge inkontinans gibi altta yatan bir detrusor aşırı aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülen semptomlar bütünüdür. İşeme sonrası semptomlar miksiyon sonrası gelişen ve yaşam kalitesini bozan damlama gibi rahatsız edici semptomları ifade eder. Erkeklerde AÜSS'nin klinik yansıması olarak sadece prostatın yarattığı obstruksiyonla izah eden görüşler artık günümüzde konuyu açıklamada oldukça yetersiz kalmaktadır. Benign prostatik obstruksiyonun yanı sıra günümüzde erkekte AÜSS'nin önemli bir kısmına yaşa bağlı detrusor disfonksiyonu, poliüri, uyku bozuklukları ve prostatik obstruksiyonla ilgili olmayan birçok çeşitli sistemik tıbbi durumun(distal üreter taşı, mesane tümörü, üriner enfeksiyon, yabancı cisim, üretral darlık, aşırı aktif mesane, kronik pelvik ağrı sendromu vs.) neden olduğu bilinmektedir.

AÜSS'ye neden olan karmaşık patolojilerin anlaşılmasıyla BPH'nin alt üriner sistem üzerindeki olumsuz etkilerini önlemek ve hastalığı tedavi etmek için alternatif stratejilere sahip olmak amaçlanmaktadır.

Bu bölümde, BPH etiyolojisinde suçlanan mekanizmalar, hastalığın doğal seyri ve tanısal değerlendirme basamakları güncel literatür eşliğinde detaylıca gözden geçirilecektir.

ETİYOLOJİ

BPH, histopatolojik olarak prostatın periüretral bölgesinde artan sayıda epitelyal ve stromal hücre ile karakterizedir. Bu nedenle bu süreç terminolojik olarak hiperplazi olarak ifade edilir. Bu hiperplastik sürecin kesin moleküler etiyolojisi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Hücre sayısındaki bu artış, epitelyal ve stromal hücrelerin proliferasyonu sonucu olabileceği gibi, programlı hücre ölümü dengesinin bozulması sonucu hücrelerin birikimi neticesinde de olabilir. BPH'nin ilerleyen dönemlerinde antiapoptotik yol genlerinin (örneğin BCL2) artan ekspresyonu bu hipotezi desteklemektedir. BPH gelişimi için ilerlemiş yaş ve androjenlerin gerektiği bilinmektedir. Androjenler prostatta hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını desteklemenin yanında, hücre ölümünü de aktif olarak inhibe ederler. Ayrıca nöral sinyal yolaklarının -özellikle de α-adrenerjik olanlar- hücre ölümü ve çoğalması arasındaki dengeye etki ettikleri bilinmektedir. Bunların yanı sıra normalde fötal gelişim döneminde olması beklenen yeni epitelyal gland formasyonunun, BPH'da yetişkin prostatik stromadaki indükleyici potansiyelin yeniden uyanışı sonucu geliştiği ileri sürülmüştür. Kök hücrelerin reaktivasyonuyla prostatın büyümesini açıklamaya çalışan bu kavram embriyonik yeniden uyanma olarak da adlandırılmaktadır. Androjenler, östrojenler, stromal-epitelyal etkileşimler, büyüme faktörleri, nörotransmitterler ve suçlanan diğer mekanizmaların hiperplastik sürecin etiyolojisinde tek başına veya kombine halde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

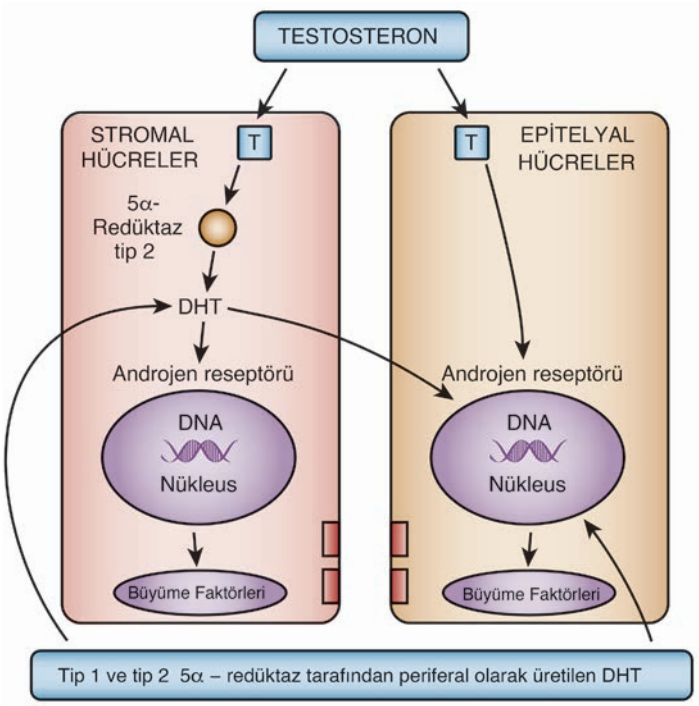
ANDROJENLERİN ROLÜ

BPH'nın gelişimi için testiküler androjenlerin varlığı gerekmektedir. Puberte öncesinde kastre edilenlerde ve androjen etkisini veya üretimini engelleyen genetik hastalıklara sahip olanlarda BPH gelişmediği bilinmektedir. Androjenlerin prostat üzerinde embriyonik dönemde ve puberte sonrası dönemde prostat bezinin gelişim ve fonksiyonlarını sürdürmesi gibi birçok fonksiyonu vardır.

Prostatta nükleer membrana bağlı 5α-redüktaz enzimi, testosteronu bu dokudaki başlıca androjen olan dihidrotestosterona(DHT) dönüştürür. 5-α redüktazın iki tipi vardır. Tip-2 5α-redüktaz prostatın normal gelişiminden ve ilerleyen yaştaki büyümesinden sorumludur. Tip-1 ise karaciğer ve deri gibi dokularda daha yoğun olarak bulunur. Tip-2 5α-redüktaz primer olarak stromal hücrelerde lokalizedir. Bunun sonucunda, androjene bağlı prostat büyümesinde stromal hücrelerin önemli bir rol oynadığı ve 5-α redüktaz enziminin de anahtar androjenik amplifikasyon basamağı olduğu ortaya çıkmaktadır. Tip-1

5-α redüktaz etkisiyle ortaya çıkan periferal DHT'nin de prostatik epitelyal hücreler üstünde etkisi gösterilmiştir. Prostat androjeninin % 90'ı, esas olarak testiküler androjenlerden türetilen DHT formundadır. Adrenal androjenler, toplam prostat androjeninin %10'unu oluştur ve bu hormon kaynağı BPH etiyolojisinde önemsizdir. Hücre içinde hem testosteron hem de DHT, aynı yüksek afiniteli androjen reseptör proteinine bağlanır. DHT'nin, AR'ye yüksek afinitesi ve reseptörüyle oluşturduğu kompleksin daha stabil olması testosterona göre yaklaşık 100 kat daha etkili olmasına sebep olmaktadır. Hormon reseptörü daha sonra çekirdekteki spesifik DNA bağlanma bölgelerine bağlanır ve bu da androjene bağımlı genlerin transkripsiyonunun artmasına ve nihayetinde protein sentezinin uyarılmasına neden olur. Tersi durumda, androjene duyarlı dokudan androjen çekilmesi, protein sentezinde ve doku involüsyonunda bir azalma ile sonuçlanmaktadır.

Yaşlanan erkekte periferik testosteron düzeylerinin azalmasına rağmen, prostat dihidrotestosteronu ve androjen reseptör(AR) düzeyleri yüksek kalmaktadır. Androjenlerin normal prostat gelişimi ve salgı fizyolojisindeki önemine rağmen, yaşlı erkeklerde prostatın büyümesi için testosteron veya DHT'nin doğrudan mitojen olarak hizmet ettiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte, birçok proinflamatuar sitokinin yanı sıra büyüme faktörleri ve reseptörleri androjenler tarafından düzenlenmektedir. Böylece, prostat-



Şekil 1. Testosteronun prostat üzerindeki etkisi (9).

ta testosteron ve DHT'nin etkisine, otokrin ve parakrin yolaklar aracılığıyla dolaylı olarak aracılık edilir.

Yapılan çalışmalar, yaşlanan erkeklerde serum testosteron düzeyi, prostat büyüklüğü ve PSA arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir. Yüksek testosteron-dihidrotestosteron (DHT) oranının daha düşük BPH riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında yapılan çalışmalar daha yüksek bazal serum DHT düzeylerinin, BPH riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir.

ÖSTROJENLERİN ROLÜ

Östrojenlerin BPH patofizyolojisinde, AR'yi uyarmak ve prostatı androjenlerin etkilerine karşı daha duyarlı hale getirmek gibi mekanizmalarla rol oynadıkları hayvan çalışmalarında gösterilmiş olsa da, insanlardaki rolü tam olarak açıklanamamıştır. İnsanlarda, yaş ilerledikçe östrojen seviyeleri testosterona göre daha fazla artış göstermektedir. Ayrıca, intraprostatik östrojen seviyelerinin de arttığı iddia edilmektedir. Bununla birlikte, büyük hacimli prostata sahip erkeklerde östrojen seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir.

Prostatın östrojenik yanıtı östrojen reseptörleriyle(ÖR) düzenlenir ve en az iki tip östrojen reseptörü tanımlanmıştır; bunlardan östrojen reseptör-α prostat stromal hücrelerinde eksprese edilirken, östrojen reseptör β ise epitelyal hücrelerde eksprese edilmektedir. ÖR- α aktivasyonu anormal proliferasyona, inflamasyona ve premalign lezyonların gelişimine yol açarken, ÖR- β aktivasyonu prostatik stromal-epitelyal hücre sinyalleşmesinde kritik öneme sahiptir ve proliferatif durumu dengeleyen antiproliferatif etkilere aracılık etmektedir.

Testosteronun çok az bir kısmı kanda serbest halde bulunurken büyük bir kısmı seks hormonu bağlayıcı globulin(SHBG) ve albumin gibi proteinlerle taşınarak prostata ulaşır. Daha sonra enzimatik reaksiyonlarla DHT'ye dönüşür. Ayrıca testosteron aromataz enzimiyle periferik dokuda östradiole dönüştürülür. Östrojenler SHBG üretimini artırırlar. Artan SHGB'ye afinitesi östrojenden daha yüksek olan testosteron daha yüksek oranda bağlanır. Yaşla beraber artan östrojenle beraber SHBG de artar. Bunun sonucunda serbest östrodiol/serbest testosteron oranında bir artış meydana gelmektedir. Bu oransal değişikliklerle birlikte östrojenlerin androjenlerle birlikte prostatın büyümesi üzerinde sinerjistik bir etki ortaya çıkardığı düşünülmektedir.

Tüm bu mekanizmalara rağmen insan BPH'sında östrojenlerin rolü androjenlerin rolü kadar kesin olarak belirlenememiştir. Ayrıca normal ve hiperplastik prostatta yüksek düzeyde progesteron reseptörü vardır. Bununla birlikte, progesteron reseptörünün normal prostat fizyolojisindeki ve BPH'deki rolü henüz tanımlanamamıştır.

APOPTOZİS

Normal glandüler homeostaz, sırasıyla hücre proliferasyonunu sınırlayan veya indükleyen, aynı zamanda hücre ölümünü önleyen veya modüle eden büyüme inhibitörleri ve mitojenler arasında bir denge gerektirir. Programlanmış hücre ölümü (apoptoz), normal glandüler homeostazın sürdürül-

mesi için çok önemli olan fizyolojik bir mekanizmadır. BPH etiyolojisinde suçlanan faktörlerden birisi de prostatta proliferasyon ve apoptozis arasındaki dengenin bozulmasıdır. Androjenlerin prostatta programlanmış hücre ölümünü baskıladığı düşünülmektedir. Kastrasyonla birlikte, lümen epitelinde ve her kanalın distal bölgesinde aktif hücre ölümü artmaya başlamaktadır.

BPH gibi anormal hiperplastik büyüme paternleri, lokal büyüme faktörü veya büyüme faktörü reseptörü anormallikleri tarafından indüklenebilmektedir. Bu durumun proliferasyonun artmasına veya programlanmış hücre ölümü seviyelerinin azalmasına neden olabileceği düşünülmektedir.

STROMAL-EPİTELYAL ETKİLEŞİM

Prostatta stroma ve epitelyal hücreler arasında karmaşık bir parakrin tip iletişimin sürdürüldüğünü gösteren pek çok kanıt bulunmaktadır. Stromal hücreler tarafından salgılanan ekstraselüler matriks (ESM) gibi proteinler, epitelyal hücrelerin kısmi olarak farklılaşmasını sağlar. BPH etiyolojisinde üzerinde durulan konulardan birisi de, normalde hücre çoğalmasını engelleyen ve proliferasyon için normal bir frenleme mekanizmasının kaybıyla sonuçlanan stromal bileşendeki bir kusur olduğudur.

Hiperplastik prostatta yeni bezlerin, prostat stromasının epitelyal hücre gelişimini indüklemesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Bu durum embriyonik gelişimin yeniden uyanması olarak izah edilmektedir. Bu etkileşimler büyüme faktörleri ve ESM tarafından düzenlenmektedir. BPH'lı dokulardan artmış olduğu tespit edilen CRY61, ESM ile ilişkili bir protein olup epitelyal ve stromal hücrelerin proliferasyonunu arttırmaktadır.

ENFLAMASYON VE SİTOKİNLER

BPH etiyolojisinde üzerinde çalışılan konulardan birisi de enflamatuar yolaklar ve sitokinlerdir. T hücrelerinin BPH'lı dokularda artmış olduğu bildirilmiştir. T hücrelerinin, güçlü bir epitelyal mitojen olan vasküler endotelyal büyüme faktörünü (VEGF) eksprese ettiği bilinmektedir. Ayrıca T hücrelerinin, heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü benzeri büyüme faktörü (HB-EGF) ve bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF/FGF-2) dahil olmak üzere çeşitli diğer büyüme faktörlerini ürettiği ve salgıladığı da bilinmektedir. Bu nedenle, lokal prostat ortamında bulunan T hücrelerinin, stromal ve glandüler hiperplaziyi uyaran güçlü epitelyal ve stromal mitojenleri salgıladığı düşünülmektedir.

Yakın zamandaki çalışmalarda, BPH patogenezindeki potansiyel rolünü aydınlatmak için spesifik inflamatuar mediatör yolakları ayrıntılı olarak incelenmiştir. BPH dokusunda çok sayıda sitokin ve bunların reseptörleri bulunmaktadır. BPH dokusunda, spesifik olarak önemli seviyelerde Interlökin-2 (IL-2), IL-4, IL-7, IL-17, interferon gamma (IFNγ) ve bunların ilgili reseptörleri gözlenmiştir. IL-2, IL-7 ve IFNγ prostatik stromal hücrelerin in-vitro proliferasyonunu uyarmaktadır. Prostatik epitel hücre yaşlanması IL-8 ekspresyonunun artmasıyla sonuçlanmaktadır. IL-8, yaşlanmamış epitelyal ve stromal hücrelerin proli-

ferasyonunu arttırmaktadır. BPH'daki kronik inflamasyonun, glandüler epitelyumda siklooksijenaz 2'nin (COX-2) fokal reseptör sayısındaki artış ile ilişkili olduğu da düşünülmektedir. Ancak tüm bu bulgulara rağmen bugüne kadar prostatik inflamasyon, ilgili sitokin yolakları ve stromal-epitelyal hiperplazi arasında kesin bir neden-sonuç ilişkisi kurulamamıştır.

Yapılan çalışmalar metabolik sendrom ve BPH gelişimi arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Bu ilişkinin nedeni tam izah edilememekle birlikte metabolik sendromda mevcut olan sistemik enflamatuar sürecin prostat büyümesine katkı sağladığı düşünülmektedir.

BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Büyüme faktörleri, hücre bölünmesi ve farklılaşma süreçlerini uyaran, bazı durumlarda da inhibe eden, küçük peptit yapıdaki moleküllerdir. Büyüme faktörlerine yanıt veren hücreler, yüzeylerinde özel reseptörlere sahiptir ve bunlar da çeşitli transmembran ve hücre içi sinyal mekanizmalarına bağlıdır. Büyüme faktörleri ve steroid hormonlar arasındaki etkileşimlerin, hücre proliferasyonu ile hücre ölümü arasındaki dengeyi değiştirmek suretiyle BPH gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bunun dışında yapılan çalışmalar büyüme faktörlerinin, prostat düz kas hücresinin fenotipini modüle etmede de önemli rol oynayabileceğine işaret etmektedir. bFGF, asidik fibroblast büyüme faktörü (FGF-1), FGF-3, kerotinosit büyüme faktörü (KGF [FGF-7]), transforming büyüme faktörü-beta (TGF-β) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) prostatik büyümede etkisi olduğu gösterilmiş faktörlerdir. Ayrıca hücresel çoğalma BPH'nın patogenezinde bir bileşen olduğundan, FGF-1, FGF-2, FGF-7 ve FGF-17 ile VEGF ve insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF) bu süreçte rol oynaması muhtemeldir.

TGF-β epitelyal hücrelerde proliferasyonu inhibe edici etki göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, prostat kanserinde çoğalan hücrelerin TGF-β'nin bu proliferasyonu inhibe edici etkisinden kurtuldukları görülmüştür. Bu kurtulmaya benzer şekilde BPH'da da epitelyal hücrelerin bu inhibe edici etkiden kurtularak birikime devam ediyor olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalar BPH'da histolojik olarak normal bezlerle karşılaştırıldığında FGF-2'nin iki ile üç kat arttığını göstermiştir. Diğer çalışmalar, hem FGF-2 hem de FGF-7'nin BPH dokularında aşırı eksprese edildiğini göstermiştir. FGF-7'nin prostat epitelinin stromal hücre bazlı hormonal düzenlenmesine aracılık ettiği düşünülmektedir. Çalışmalar stromal FGF-7 üretimindeki bozuklukların veya epitelyal FGF-7 reseptöründeki anormalliklerin, prostatta epitelyal hücre proliferasyonunu indükleyebileceğini düşündürmektedir. FGF-7'nin bir homoloğu olan FGF-10'un, fare prostatında özellikle düz kas kaynaklı stromal hücrelerde yüksek seviyelerde eksprese edildiği gösterilmiştir. FGF-10 ekspresyonu androjenler tarafından arttırılır ve FGF-10'un prostat epiteli üzerinde mitojenik bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda literatürdeki diğer çalışmalar, FGF-7'yi eksprese eden hücrelerin, epitelyumun hemen bitişiğindeki stromada lokalize olduğunu

ve epitel hücrelerinin FGF-7 ekspresyonunu indükleyebileceğine işaret etmektedir. Bu etkiden büyük olasılıkla sorumlu olan parakrin faktör, interlökin (IL) -1a'dır.

Bazı araştırmacılar, prostattaki lokal hipoksinin FGF üretimini indükleyen ilk olay olduğunu öne sürmüşlerdir. Araştırmacılar BPH nodüllerinin daha fazla büyümesinin kan akışını engelleyebileceğini ve daha fazla hipoksiye yol açabileceğini bildirmişlerdir. Hipoksi, hipoksi ile indüklenebilir faktör 1'in düzenlenmesine yol açar, bu da stromal hücrelerden FGF-2 ve FGF-7'nin salgılanmasını arttırır.

İnsülin benzeri büyüme faktörleri, bağlayıcı proteinler ve reseptörler prostat büyümesinin önemli modülatörleri arasında gibi görünmektedir. IGF-1'in aşırı ekspresyonuna sahip bir transgenik fare modeli prostatta büyümeyi göstermiştir. Ayrıca BPH dokusu çalışmaları, IGF-2'nin periüretral alanda periferik bölgeye göre daha yüksek bir konsantrasyonda bulunduğunu göstermektedir.

Tüm bu öne sürülen mekanizmalara rağmen büyüme faktörlerinden ve büyüme faktörü reseptörlerinden hangilerinin BPH hastalığı sürecinin temel aracıları olduğunu belirlemek güçtür.

DİĞER UYARI YOLAKLARI

BPH etiyolojisini aydınlatmak için birçok başka mekanizma ve uyarı yolları üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bunlardan birisi sempatik sinir sistemidir. Prostatta hiperplastik büyüme sürecinin patogenezinde sempatik yolların önemli olabileceğine dair artan kanıtlar mevcuttur. α-adrenerjik yolların prostattaki düz kas hücre fenotipinin düzenlenmesinde görev almasının yanı sıra alfa reseptör blokajının, bazı model sistemlerde apoptozisi indükleyebildiği gösterilmiştir. Bu konuda üzerinde durulan bir diğer uyarı yolağıda Renin-Anjiyotensin sistemidir(RAS). RAS'ın tüm bileşenleri prostat dokusunda bulunmaktadır. Sempatik modülasyondan bağımsız olarak, lokal RAS yolaklarının hücre proliferasyonuna ve düz kas kasılmasına katkıda bulunabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca PSA'yı ve birçok büyüme faktörünü bağlayan büyük bir protein olan α2-makroglobulinin insan prostatında çok yüksek oranda eksprese edilmesi ve BPH'da reseptör sayısında artışının gösterilmesi BPH etiyolojisinde ilgi çekici konulardan biri olarak görülmektedir.

GENETİK FAKTÖRLER

BPH etiyolojisinde üzerinde durulan konulardan birisi de genetik faktörlerin rolüdür. Yapılan çalışmalarda daha sıklıkla 1, 6, 8, 13, 16, 18 kromozomlarında olmak üzere; delesyon, translokasyon, inversiyon ve mozaik gibi majör kromozomal anormallikler gözlenmiştir.

Birinci derece akrabasında BPH varlığı daha büyük prostat hacmine sahip olmayla ilişkili bulunmuştur. Ek olarak BPH konkordans oranı monozigotik ikizlerde dizigotik olanlara göre daha yüksek olarak bulunmaktadır. Ailesel özelliklerin BPH'da etkin olması birtakım genlerin hastalığın ortaya çıkmasında etkin rol oynadığını düşündürmektedir.

DİĞER ETİYOLOJİK FAKTÖRLER

BPH gelişiminin birçok mekanizma ile ilişkisi gösterilmiş olsa da bu konuda hala izaha muhtaç birçok nokta bulunmaktadır. Bunlardan birisi memeli canlılar içerisinde neden sadece insanlarda ve köpeklerde BPH geliştiği konusudur. Ayrıca ilginç bir şekilde, yaşam boyunca androjene duyarlı kalan başka bir glandüler organ olan seminal vezikülde hiperplazi gelişmemesi, zorunlu olarak araştırmacılara, insanları ve köpekleri hastalığa duyarlı hale getiren başka mekanizmaların ne olduğu sorusunu sordurmaktadır. Eksojen androjen ile tedavi edilen, testisleri intakt olan farelerde, eksojen androjen ile tedavi edilen testisleri alınmış farelere göre daha yüksek derecede prostat büyümesi gözlenmiştir. Bununla birlikte insan spermatosel sıvısının kültürde hem insan prostat epiteli hem de stromal hücreler için mitojenik olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, BPH gelişiminde testisin kritik bir rol oynadığını düşündürmekte ve testisten vas deferens veya deferansiyel kan damarları yoluyla prostata iletilen androjenik olmayan maddelerin BPH gelişiminde rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

BPH'NIN PATOFİZYOLOJİSİ

BPH'nin patofizyolojisi karmaşıktır. Prostat hiperplazisi sonucu üretral direncin artması mesane fonksiyonunda bazı değişikliklere neden olmaktadır. Üretral direncin artması, mesanenin obstrüksiyonu aşıp idrar akımını sağlamak için detrüsör basıncında artışa neden olmakta ve sonuçta mesanenin depolama fonksiyonlarını etkilemektedir. Obstruksiyona sekonder olarak gelişen detrusör fonksiyonlarındaki değişiklikler ve yaşa bağlı mesane ve sinir sistemi değişiklikleriyle birlikte sık idrara çıkma, urgency ve nokturi gibi rahatsız edici semptomlar ortaya çıkmaktadır. Çıkım obstruksiyonun yanında, mesanenin obstruksiyona verdiği 'detrüsör instabilitesi ve detrüsör kontraktilitesinde azalma' gibi iki temel cevap, semptomların ortaya çıkmasına önemli katkı sağlamaktadır. Obstrüksiyona bağlı mesane disfonksiyonunun anlaşılmasıyla BPH patofizyolojisi daha iyi anlaşılmaktadır.

BPH'nın transizyonel zondan geliştiği ilk olarak 1978 yılında McNeal tarafından gösterilmiştir. Transizyonel zon, prostatik sfinkterin hemen dışında bulunan iki ayrı bezden oluşur. Transizyonel zonun ana kanalları, üretral duvarın lateralinde verumontanuma yakın üretral açılanma noktasında ortaya çıkar. Transizyonel zon kanallarının başladığı yerin hemen proksimalinde, periüretral zonun glandları bulunur. Tüm BPH nodülleri transizyonel ve periüretral zonda oluşur. Prostatın zonal anatomisi şekil-2 de gösterilmiştir.

Prostat kapsülü, insan prostatının en önemli özelliklerinden birisidir. Kapsül, doku genişlemesinin basıncını üretraya iletir ve üretral dirençte bir artışa yol açar. Bu durum obstruksiyon ve AÜSS'ye katkı sağlamaktadır. BPH'nın geliştiği bir diğer memeli olan köpeklerde obstruksiyon ve AÜSS sık gözlenmez. Bu durum köpeklerde prostatik kapsülün olmamasıyla izah edilebilir. Sadece prostatik kapsülün kesilmesiyle mesane çıkış obstruksiyonunda önemli iyileşmeler olduğunu gösteren seriler mevcuttur. Mesane boynunda, periüretral nodüllerin büyümesiyle, transizyonel zon dokusu içer-

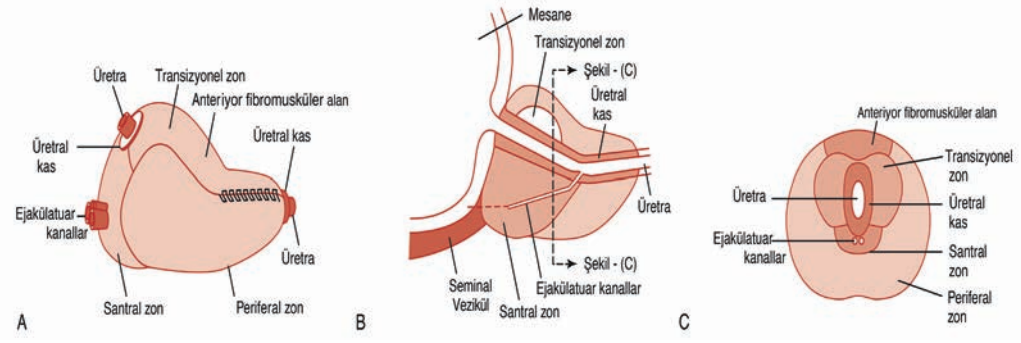
meyen orta lob meydana gelebilir. Hangi BPH'lı erkekte orta lob geliştiği konusu ise açık değildir.

Prostatik düz kaslar prostatın önemli bir hacmini temsil etmektedir. Prostatik düz kasların kasılma özelliklerinin diğer organlardaki düz kaslara benzer olduğu düşünülmektedir. Prostatik düz kaslarının prostat dokusundaki oluşturduğu kuvvetler BPH patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. İnsan prostatındaki aktif düz kas tonusu, adrenerjik sinir sistemi tarafından düzenlenir. Adrenerjik sinir sisteminin uyarılması, prostatik üretral dirençte dinamik bir artışla sonuçlanmaktadır. Bu uyarının alfa adrenerjik reseptör blokerleri tarafından bloke edilmesi bu yanıtı azaltmaktadır. İnsan prostatında en çok bulunan adrenoreseptör alt tipi alfa-1A adrenoreseptörlerdir. Alfa-1 adrenoreseptörler ayrıca mesane boynunun düz kasında ve prostat kapsülünde bulunur.

Sonuç olarak BPH'da mesane çıkımında oluşan obstruksiyonun iki bileşeni olan statik ve dinamik bileşeni anlamak, hem patofizyolojiyi anlamak hem de terapotik stratejileri belirlemek için oldukça önemlidir. Statik bileşen, prostatın oluşturduğu mekanik obstruksiyondan kaynaklanır. Prostatın boyutunu küçülten veya prostatta rahat işemeyi sağlamak için kanal açılan terapötik modaliteler öncelikle bu bileşene yöneliktir. Obstruksiyonun dinamik bileşeni, prostatik düz kaslardan kaynaklanır. Prostatik düz kasının gerilimi adrenerjik sistemin uyarılması ve alfa-1 adrenerjik reseptörlerin aracılık etmesiyle olur. Prostatik intra-üretral basınç, bir alfa reseptör antagonistinin sistemik uygulamasından sonra deneysel olarak %40'a kadar düşürülebilir. Bu dinamik bileşen, zaman içinde birçok hasta tarafından deneyimlenen semptomlardaki iyi bilinen varyasyonlardan sorumlu olabilir ve bazı kişilerin belirli yiyeceklere, içeceklere, sıcaklıktaki değişime ve stres seviyelerine yanıt olarak deneyimlediği semptomların alevlenmesinden sorumlu olabilir.

BPH'NIN DOĞAL SEYRİ

BPH nedeniyle ortaya çıkan AÜSS'nin seyri oldukça değişkendir. Hastalık genellikle zamanla ilerleyen bir karakter göstermesi-



Şekil-2. Prostatın zonal anatomisi (32)

ne karşın tedavi edilmeyen bazı hastalarda spontan iyileşme de görülebilir.

Tedavi edilmemiş hastalığın doğal seyrine ilişkin bir dizi raporda; 1 ila 5 yıllık bir süre içinde klinik BPH'lı hastaların yaklaşık %15-30'unun semptomlarında subjektif bir iyileşme ve %15-50'sinin semptomlarında kötüleşme beklendiği bildirilmiştir. 1-5 yıllık sürede hastaların %15-55'inde semptomlarda değişiklik olmayacağı raporlanmıştır. Çalışmalarda 3-5 yıl içerisinde hastaların %15-25'inin akış hızlarında bir artış meydana geleceğini, %15'inde değişiklik olmayacağını ve %60-70'inin idrar akış hızlarında kötüleşme beklendiği bildirilmiştir. BPH genellikle yavaş ilerleyen bir hastalık olarak kabul edilir. Pek çok hasta, dikkatli bir şekilde komplikasyonsuz olarak uzun zaman takip edilebilse de, hastalığın doğal seyri istenmeyen sonuçları içerebilir ve hastalık nadiren hayatı tehdit edebilir. Hastalığın seyrinde şiddetli AÜSS, mesane disfonksiyonu, akut üriner retansiyon, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, ürosepsis, kronik böbrek yetmezliği, mesane taşları, inkontinans ve hematüri gibi istenmeyen semptom ve komplikasyonlar meydana gelebilir. BPH'nın progresyon riskinin büyük prostatlı, daha yaşlı, daha düşük idrar akım hızlı ve yüksek PSA'lı kişilerde arttığı bildirilmiştir. Takip ve tedavi stratejileri hastalığın doğal seyrinde ortaya çıkabilecek olan semptomlarda kötüleşme, akut idrar retansiyonu ve cerrahi müdahale ihtiyacının ortaya çıkmasını önleme ve bunlardan kaçınmayı amaçlamaktadır. Akut idrar retansiyonu BPH'lı erkeklerin en çok etkilendiği durumlardan birisidir. Literatürde akut üriner retansiyonunun insidansı 3-5 yıl içerisinde %2-35 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Hastalıkta cerrahi müdahale ihtiyacının ortaya çıkması istenmeyen bir sonuçtur. Cerrahi tedavinin tanımları ve prostatektomi dışında farklı invaziv tedavilerin endikasyonları ve tetikleyicileri nedeniyle cerrahi müdahale ihtiyacının insidansı ile ilgili veri oldukça azdır.

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNDE TANI

Erkeklerde AÜSS birçok farklı sebebe bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. BPH'ya bağlı gelişen AÜSS varlığında ayırıcı tanıların değerlendirilmesi ve hastaların klinik profillerinin belirlenmesi, uygun tedavi seçeneğini belirlemek için önemlidir.

Hastaların başlangıç değerlendirmesinde dikkatli bir anamnez alınmalıdır. Anamnezde AÜSS'ye neden olabilecek tıbbi durumlar, nörolojik hastalıklar, ilgili komorbiditeler belirlenmeye çalışılmalıdır. Bunun yanında başlangıç değerlendirmesinde hastanın kullandığı ilaçlar, yaşam tarzı alışkanlıkları ve psikolojik faktörler gözden geçirilmelidir. Değerlendirmenin bir parçası olarak semptomları nesnelleştirmek ve ölçmek için semptom anketinin kullanımı önerilmektedir. Bu amaçla en çok kullanılan anketlerden birisi Uluslararası Prostat semptom skorudur(IPSS). IPSS, mevcut AÜSS'nin derecesini, yaşam kalitesini ne derece etkilediğini göstermede, tedaviyi planlamada ve tedavi sonrası takipte oldukça kullanışlıdır. Ayrıca AÜSS değerlendirilirken belirgin bir depolama semptomu olan veya nokturisi olan hastalarda en az üç günü içeren mesane günlüğünün kaydedilerek değerlendirilmesi önerilmektedir.

Fizik muayenede eksternal genital organlar, perine ve alt ekstremiteler dikkatlice değerlendirilmelidir. Üretral akıntı varlığı, meatal stenoz, fimozis ve penis kanseri gibi durumlar ekarte edilmelidir. Bunların yanında bu hastalarda fizik muayene mutlaka parmakla rektal incelemeyi içermelidir. Parmakla rektal inceleme gerçek prostat hacmiyle korelasyonu düşük olmasına karşın prostat hacmi ile ilgili önemli bilgiler vermektedir. Parmakla rektal inceleme aynı zamanda prostat kanseri ile ilgili muayene bulgularına ulaşmamızı sağlayarak tanı sürecine katkı sağlayabilir. Palpe edilebilen nodül, sertlik ve asimetri gibi şüpheli muayene bulgusu olan hastaların yaklaşık üçte birinde prostat kanseri tanısı konulduğu unutulmamalıdır.

AÜSS ile başvuran hastalarda üriner enfeksiyon, hematüri ve diyabetes mellitus gibi durumları tanımlamak için ilk değerlendirmeye idrar tahlili dahil edilmelidir. PSA, prostat hacmini değerlendirmek için iyi bir prediktif değere sahiptir. Hastalığın progresyonu ile ilgili bilgi verebilir. AÜSS olan hastalarda tanı ve tedavi sürecine yardımcı olacağı düşünülen durumlarda ve prostat kanseri tanısı ve tedavi yaklaşımında, değişime neden olacaksa PSA ölçümü önerilmektedir. Anamnez ve fizik muayene sonrası böbrek yetmezliğinden şüphelenilmişse, hidronefroz varsa veya cerrahi tedavi planlanıyorsa böbrek fonksiyon testleri ölçülerek değerlendirilmelidir.

Erkek AÜSS'nin ilk değerlendirmesinde işeme sonrası rezidüel idrar (PVR) ölçümü önerilmektedir. PVR, obstruksiyonun ve/veya kötü detrüsör fonksiyonunun bir sonucu olabilir. PVR'deki değişikliklerin izlenmesi akut üriner retansiyon riski taşıyan hastaların belirlenmesine imkan verebilir. Başlangıç değerlendirmesinde PVR miktarının bilinmesi hastaya antikolinerjik tedavi planlanmasında ve tedavinin takibinde önemlidir. Ayrıca yüksek PVR, hematüri ve taş hastalığı hikayesi gibi durumların varlığında, hastanın üriner ultrasonografi ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Bunun yanında girişimsel tedavi planlanan hastalarda, tedavinin seçimi için ve 5 alfa-redüktaz inhibitörü başlanması planlanan hastalarda tedavi öncesi, prostat boyutunun değerlendirilmesi ve prostatın görüntülenmesi önerilmektedir. Prostat görüntülemesi klinik pratikte genellikle suprapubik ve transrektal ultrasonografi ile yapılmakla beraber bu amaçla uygun hastalarda bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemede kullanılabilir.

Üroflowmetri yaygın olarak kullanılan non-invaziv bir testtir. Q_{max} ve akış paterni üroflowmetrinin önemli parametreleridir. Tercihen işeme miktarı 150 ml üzerinde olan testler değerlendirilmelidir. Üroflowmetri tedavi sonuçlarını takip etmek ve semptomları objektif bulgularla ilişkilendirmek için kullanılabilir. Hastaya medikal ya da cerrahi tedavi planlanıyorsa tedavi öncesinde üroflowmetri yapılması önerilmektedir.

AÜSS ile başvuran hastalarda, makroskopik veya mikroskopik hematüri, üretra darlığı veya mesane kanseri öyküsü varlığında tanısal değerlendirme ve ayırıcı tanı için üretrosistoskopi yapılmalıdır.

Erkek AÜSS'de en yaygın kullanılan invaziv ürodinamik testler, dolum sistometrisi ve basınç-akım çalışmasıdır. Ürodinamik çalışmanın; 50 yaşından genç ve 80 yaşından büyük hastalarda, bilinen veya şüpheli

nörolojik bozukluğu olanlarda, işenen idrar miktarı 150 ml nin altında olanlarda, işeme semptomları belirgin ve PVR'si 300 ml nin üstünde olanlarda ve bir önceki invazif tedaviden sonra halen semptomları düzelmeyen hastalarda cerrahi tedavi düşünülüyorsa yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. Urology. 2003;61(1):37-49.
2. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. Urol Clin North Am. 2016;43(3):279-288.
3. American Urological Association Practice Guidelines Committee: AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia. Chapter 1: diagnosis and treatment recommendations, J Urol 170(2 Pt 1):530–547, 2003.
4. Roehrborn CG, Strand DW. Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathophysiology, Epidemiology, and Natural History. Campbell-Walsh-Wein Urology. 12. ed. Elsevier; 2021:3305-3342:chap 144.
5. Mirone V, Rocca RL, Franco M, Venturino L. Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia, Pathologic Triggers Related to LUTS and BPH Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia. Elsevier; 2018:15-29:chap 2.
6. Ng M, Baradhi KM. Benign Prostatic Hyperplasia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 10, 2020.
7. Girman CJ. Natural history and epidemiology of benign prostatic hyperplasia: relationship among urologic measures. Urology. 1998;51(4A Suppl):8-12.
8. Izumi K, Mizokami A, Lin WJ, Lai KP, Chang C. Androgen receptor roles in the development of benign prostate hyperplasia. Am J Pathol. 2013;182(6):1942-1949.
9. Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. Int J Impot Res. 2008;20 Suppl 3:S11-S18
10. Nicholson TM, Ricke EA, Marker PC, Miano JM, Mayer RD, Timms BG, vom Saal FS, Wood RW, Ricke WA. Testosterone and 17β-estradiol induce glandular prostatic growth, bladder outlet obstruction, and voiding dysfunction in male mice. Endocrinology. 2012 Nov;153(11):5556-65.
11. Ellem SJ, Risbridger GP. The dual, opposing roles of estrogen in the prostate. Ann N Y Acad Sci. 2009;1155:174-186.
12. Mosli HA, Al-Abd AM, El-Shaer MA, Khedr A, Gazzaz FS, Abdel-Naim AB. Local inflammation influences oestrogen metabolism in prostatic tissue. BJU Int. 2012;110(2):274-282.
13. Kyprianou N, Tu H, Jacobs SC. Apoptotic versus proliferative activities in human benign prostatic hyperplasia. Hum Pathol. 1996;27(7):668-675.
14. Tenniswood M. Role of epithelial-stromal interactions in the control of gene expression in the prostate: an hypothesis. Prostate. 1986;9(4):375-385.
15. Lee KL, Peehl DM. Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2004;172(5 Pt 1):1784-1791.
16. Cunha GR. Role of mesenchymal-epithelial interactions in normal and abnormal development of the mammary gland and prostate. Cancer. 1994;74(3 Suppl):1030-1044.
17. Isaacs JT. Prostate stem cells and benign prostatic hyperplasia. Prostate. 2008;68(9):1025-1034.
18. Theyer G, Kramer G, Assmann I, et al. Phenotypic characterization of infiltrating leukocytes in benign prostatic hyperplasia. Lab Invest. 1992;66(1):96-107.
19. Steiner GE, Stix U, Handisurya A, et al. Cytokine expression pattern in benign prostatic hyperplasia infiltrating T cells and impact of lymphocytic infiltration on cytokine mRNA profile in prostatic tissue. Lab Invest. 2003;83(8):1131-1146.
20. Gandaglia G, Briganti A, Gontero P, et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). BJU Int. 2013;112(4):432-441.
21. Wang W, Bergh A, Damber JE. Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium. Prostate. 2004;61(1):60-72.
22. Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease?. Eur Urol. 2007;51(5):1202-1216.
23. Monti S, Di Silverio F, Iraci R, et al. Regional variations of insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, and receptor type I in benign prostatic hyperplasia tissue and their correlation with intraprostatic androgens. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(4):1700-1706.
24. Pashootan P, Ploussard G, Cocaul A, de Gouvello A, Desgrandchamps F. Association between metabolic syndrome and severity of lower urinary tract symptoms (LUTS): an observational study in a 4666 European men cohort. BJU Int. 2015;116(1):124-130.

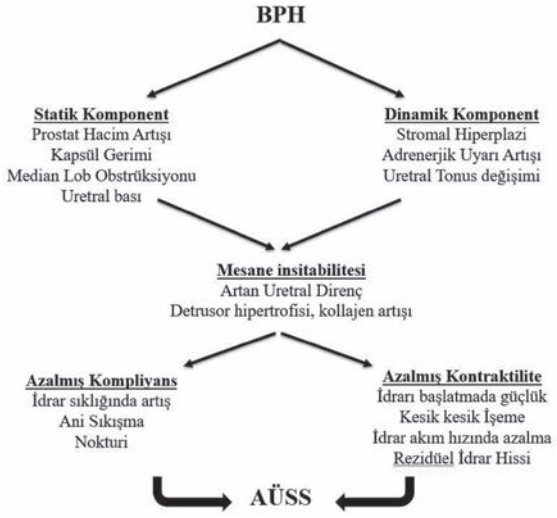
25. Lepor H, Tang R, Shapiro E. The alpha-adrenoceptor subtype mediating the tension of human prostatic smooth muscle. Prostate. 1993;22(4):301-307.
26. Roehrborn CG, Schwinn DA. Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2004;171(3):1029-1035.
27. Balachandar V, Kumar BL, Devi SM, et. Al. Identification of chromosome aberrations among benign prostatic hyperplasia patient in Tamil Nadu, Southern İndia.Int. J Hum Genet 2010;10:159-164
28. Altok M, Bağcı Ö, Umul M, et al. Chromosomal aberrations in benign prostatic hyperplasia patients. Investig Clin Urol. 2016;57(1):45-49.
29. Partin AW, Page WF, Lee BR, Sanda MG, Miller RN, Walsh PC. Concordance rates for benign prostatic disease among twins suggest hereditary influence. Urology. 1994;44(5):646-650.
30. Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, Childs B, Walsh PC. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. J Urol. 1994;152(1):115-119.
31. Sutkowski DM, Kasjanski RZ, Sensibar JA, et al. Effect of spermatocele fluid on growth of human prostatic cells in culture. J Androl. 1993;14(4):233-239.
32. Mock S, Dmochowski R. Benign Prostatic Hyperplasia and Related Entities. Penn Clinical Manual of Urology. Second ed. 2014:462-504:chap 15.
33. Fitzpatrick JM. The natural history of benign prostatic hyperplasia. BJU Int. 2006 Apr;97 Suppl 2:3-6; discussion 21-2.
34. Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA, Rhodes T, Oesterling JE, Lieber MM. Natural history of prostatism: longitudinal changes in voiding symptoms in community dwelling men. J Urol. 1996;155(2):595-600.
35. Barry MJ, Fowler FJ Jr, Bin L, Pitts JC 3rd, Harris CJ, Mulley AG Jr. The natural history of patients with benign prostatic hyperplasia as diagnosed by North American urologists. J Urol. 1997;157(1):10-15
36. EAU Guidelines, Management of Non-neurogenic Male LUTS. Edn. Presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4
37. Kaplan SA, Wein AJ, Staskin DR, Roehrborn CG, Steers WD. Urinary retention and post-void residual urine in men: separating truth from tradition. J Urol. 2008;180(1):47-54.

Benign Prostat Hiperplazisinin Medikal Tedavisi

Serkan GÖNÜLTAŞ, Ateş KADIOĞLU

42 Bölüm

Prostat simfizis pubisin inferior kollarının altında, pelvik taban kasları üzerinde uzanan, 18- 20 gr ağırlığında, ovoid şekilli bir organdır. Fetal hayatta androjenlerin etkisi ile oluşur ve puberteye kadar boyutunda belirgin bir değişiklik olmaz. Transizyonel zon içerisindeki epitelyal ve stromal hücrelerin proliferasyonuyla pubertede hızlı bir hacim artışı olur ve yıllar içinde tedricen büyümeye devam eder. Normalde prostatın histolojik yapısı %70 glandüler epitelyal dokulardan, %30 fibromusküler stromadan oluşmaktadır. Hiperplazi ile birlikte bu oran stromal hücrelerin lehine değişmektedir. Benign prostat hiperplazi (BPH) olarak tanımlanan, prostatın histolojik yapı ve boyutundaki bu değişimle uretra üzerinde artan dinamik ve statik gerim sonucunda hastalarda mesane çıkım tıkanıklığı gelişmektedir. Bu tıkanıklık hastaların çoğunda alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olarak adlandırılan; idrarı depolama, miksiyon ve/veya postmiksiyonel dönemde görülebilen şikâyetlere yol açmaktadır (Şekil 1).

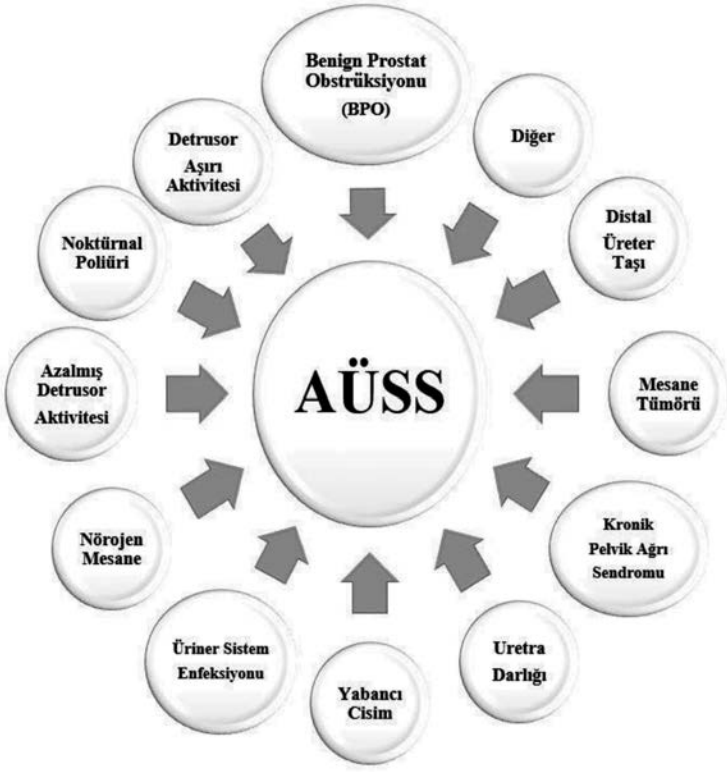


Şekil 1. Benign Prostat Hiperplazisine (BPH) sekonder alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) gelişimi

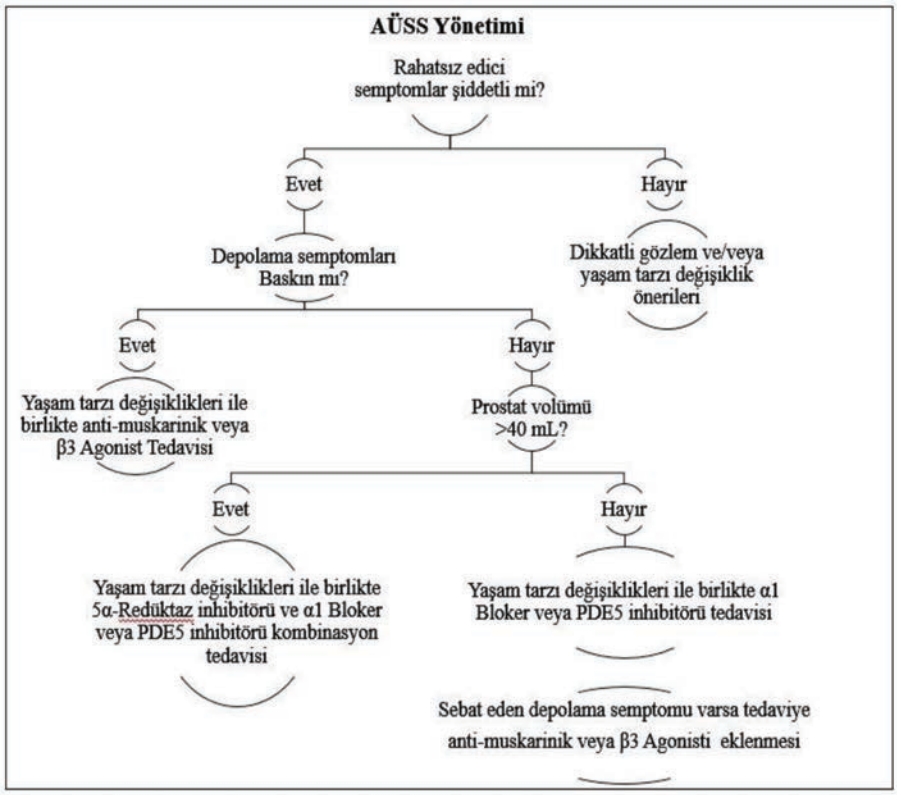
Tüm erkeklerde semptomlar farklı şekil ve/veya şiddette ortaya çıkmaktadır. Bazı erkeklerde depolama semptomları, bazılarında ise boşaltım semptomları ağırlıktayken; çoğu erkekte bütün semptomlar birlikte görülmektedir. Genellikle hafif-orta şiddette görülen bu semptomlar yaşlanma, genetik ve endokrinolojik faktörlerin yanı sıra yetersiz fiziksel aktivite, sigara ve alkol kullanımı gibi sebeplerle dinamik olarak ilerleyebilmektedir. Hastaların yaklaşık %30'unda gündelik yaşamı olumsuz etkileyerek hayat kalitelerini ciddi anlamda bozmaktadır. Tüm bunların sonucunda medikal veya cerrahi bir müdahale ihtiyacı ortaya çıkmaktadır.

AÜSS'de tedavi seçenekleri değerlendirilmeden önce etyolojinin aydınlatılması önemlidir. Çünkü AÜSS sadece BPH'ye bağlı nedenlerden kaynaklanmayabilir. Detrusor aşırı aktivitesi veya detrusor yetersiz aktivitesi gibi mesane fonksiyon bozuklukları; üriner sistemin diğer yapısal ve fonksiyonel bozuklukları; komşu organlara ait patolojiler AÜSS'ye sebep olabilmektedir (Şekil 2).

BPH'ye sekonder AÜSS'de tedavi seçenekleri değerlendirilirken ana hedef; şikâyetlere sebep olan temel patolojinin tanısını koymak ve hastalara uygun tedavi seçeneğini sunmaktır. Bu sayede hastaların semptomlarını azaltarak hayat kalite-



Şekil 2. Erkeklerde AÜSS'ye yol açan etiyolojik faktörler



Şekil 3. AÜSS'de medikal tedavi algoritmi

lerindeki bozulmayı düzeltmek, hem de gelecekte ortaya çıkabilecek olası komplikasyonların (üriner sistem enfeksiyonu, inkontinans, obstruktif üropati, üriner retansiyon, taş, vs.) önüne geçmek mümkün olacaktır.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzunda genel olarak hafif derecede semptomları (Uluslararası Prostat Semptom Skoru; IPSS<8) olan hastaların yaşam tarzı değişikliği önerileri ile takibe uygun olduğu belirtilirken, daha şiddetli (IPSS≥8) semptomları olan hastalara farmakolojik ajanlarla tedavi düzenlenmesi önerilmektedir (Şekil 3).

Günümüzde bu hastaların yönetiminde önerilen tedavi seçenekleri şu şekildedir;

- Dikkatli gözlem ve/veya yaşam tarzı değişikliği önerileri	
- α1-blokerler:	Alfuzosin, doksazosin, naftopidil,silodosin, tamsulosin, terazosin
- Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (PDE5i):	Tadalafil
- 5α-redüktaz inhibitörleri (5 ARI):	Dutasterid,finasterid
- Muskarinik reseptör antagonistleri (MRA):	Darifenasin, fesoterodin, oksibutinin, propiverin, solifenasin, tolterodin,trospiyum
- β3-agonistler:	Mirabegron
- Kombinasyon tedavileri	

Her bir grup ilacın farmakodinamik (etki mekanizması) ve farmakokinetik (emilim, dağılım ve atılım mekanizması) özellikleri farklı olduğu için farklı etki ve yan etki potansiyelleri bulunmaktadır. Bununla birlikte hastaların fiziksel durumu, yaşı, eşlik eden hastalıklarının olması gibi kişisel özellikleri patofizyolojik yolakları etkileyerek tedavi yanıtında ve yan etki çeşitliliğinde farklılaşmalara yol açabilmektedir. Bu farklılıklar nedeniyle tedavi yaklaşımında hedefe yönelik kişiselleştirilmiş seçeneklerin belirlenmesi önemlidir.

BPH SEKONDER AÜSS OLAN HASTALARDA DİKKATLİ GÖZLEM VE YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİ ÖNERİLERİ

Alt üriner sistem semptomları hafif şiddette (IPSS<8) olan hastalarda genelde ilaç tedavisi veya cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyulmamaktadır. Ancak semptom progresyonuna yol açabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi ve zaman içerisindeki değişimlerinin takibi oldukça önemlidir. Progresyon için en önemli belirteçler semptom şiddetindeki ve postmiksiyonel rezidü (PMR) idrar miktarındaki artıştır. Yapılan tanısal değerlendirilmelerde hafif derecede şikâyetleri olan hastalarda öncelikle düzeltilebilir risk faktörlerinin ortandan kaldırılması gerekmektedir. Ayrıca bu hastalara ilaç tedavisine ihtiyaç duymadan şikâyetlerini kontrol altına almasına yardımcı olacak yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir. Bununla birlikte hastalar düzenli aralıklarla takip edilmeli ve semptom progresyonu tespit edilen hastalarda farmakolojik tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir. Bu şekilde takip edilen hastaların %79'unun 5 yıl boyunca kliniğinin stabil kaldığı gösterilmiştir.

AÜSS olan hastalar için genel yaşam tarzı değişikliği önerilerinden bazıları şu şekildedir;

- Noktüri sıklığını azaltmak için akşamları sıvı alımının azaltılması
- Mesanede irritatif etki oluşturan alkollü içecek, kahve veya çay tüketiminin azaltılması
- Uzun yolculuklar öncesinde veya sırasında sıvı alımının azaltılması
- Kırmızı et, yağ, karbonhidrat, kümes hayvanları ile beslenmenin azaltılması
- Çoklu doymamış yağ asitleri içeren besinlerle beslenme ve düzenli egzersiz yapılması
- Alt üriner sistem şikâyetlerini artırmaması için kabızlığın önlenmesi
- Mesanenin tam boşalmasına yardımcı olmak için oturarak idrar yapılması
- Mesanenin tam boşalmadığı hissedildiğinde, 5 dakika sonra tekrar deneme (ikili işeme)
- Ani sıkışma hissinden uzaklaşmak için dikkati başka bir yöne çeken solunum egzersizlerinin yapılması
- Sıkışma hissi olduğunda, "bekleme ve tutma" denemesi yaparak idrar sıklığının azaltılması (zamanlı işeme)
- Postmiksiyonel damlamayı önlemek için penil sağma hareketinin yapılması

BPH SEKONDER AÜSS OLAN HASTALARDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Alfa Blokerler

Prostat, mesane boynu, uretra, seminal veziküller ve ejakulatuar kanalardaki düz kasların sempatik kontrolü α1 adrenerjik reseptörlerin subtipleri (α1A, α1B, α1D) aracılığıyla sağlanmaktadır. Prostat ve mesane boynunda %63-75 oranında α1A subtipi baskın şekilde bulunmaktadır ve BPH ile birlikte bu oran %85'e kadar artış gösterebilmektedir. Detrusor, vasküler düz kas ve spinal kordta ise diğer subtipler nispeten daha baskın şekilde bulunmaktadır.

Alfa adrenoreseptör blokerleri, sempatik sinir uçlarından endojen olarak salınan noradrenalinin etkisini inhibe ederek prostat, mesane boynu ve uretrada düz kas relaksasyonu sağlamaktadır. Prostattaki tonusun azalmasıyla mesane çıkım obstrüksiyonunun dinamik komponenti azalmaktadır. Bazı alfa blokerler (silodosin, naftopidil) Aδ ve C lifleri gibi mekanoresöptörler üzerinden miyojenik mesane kontraksiyonlarını azaltarak, ayrıca spinal kordta serotonerjik/glisinerjik nörotransmisyonal aktiviteyle miksiyon refleksini baskılayarak klinik etki göstermektedir.

Orta-şiddetli derecede AÜSS'si olup prostat hacmi kılavuzlardaki sınırların altında (<40cc) olan hastalarda alfa blokerler medikal tedavide ilk seçenek olarak önerilmektedir. Alfa bloker kullanımıyla plaseboya göre anlamlı etkinlik günler hatta saatler içinde ortaya çıkmaktadır. Ancak maksimum klinik etkiye 2-4 haftada ulaşılmaktadır. Alfa blokerlerin ilk bir yıl içinde prostat volümünden bağımsız olarak klinik etki gösterdikleri ancak bir yıldan daha uzun süreli kullanımlarda küçük hacimli prostatlarda daha etkin oldukları gösterilmiştir. Alfa blokerler hem depolama hem de boşaltım semptomları üzerinde etki göstermektedir. IPSS'de yaklaşık %30- 40 (3-7 puan) oranında azalma, maksimum idrar akım hızında (Qmax) yaklaşık %20-25 (1-3 mL/sn) oranında artış sağlanmaktadır. Prostat volümünde küçülmeye sebep olmadıkları için alfa blokerlerin obstrüksiyonun statik komponentine etkileri yoktur. Bu nedenle hastalık progresyonu ve BPH'ye bağlı cerrahi gereksinimini azaltma etkileri bulunmamaktadır.

Medikal tedavide kullanılan alfa bloker ajanlar; **alfuzosin**, **doksazosin**, **naftopidil**, **silodosin**, **tamsulosin** ve **terazosin**'dir. Alfa blokerler α1A alt tip seçiciliklerine göre selektif (silodosin, tamsulosin) ve non-selektif (alfuzosin, doksazosin, terazosin) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Ancak alfuzosin yarılanma ömrü nedeniyle diğer non-selektif alfa blokerlerden farklı olarak klinik kullanımda selektif olarak değerlendirilmektedir. α1A seçiciliği en yüksek ajan silodosindir ve α1A alt tipi seçiciliği tamsulosine göre 10 kat daha yüksektir (Tablo 1). Reseptör alt tip (α1A) seçiciliğinin istatiksel olarak anlamlı etkinlik farkı sağladığını savunan bazı çalışmalar olsa da klinikte tüm alfa blokerlerin uygun dozlarda benzer etkinliğe sahip oldukları kabul edilmektedir. Ancak bazı reseptör alt tiplerinin (α1B ve α1D) ürolojik hedef organların yanı sıra kan damarları ve santral sinir sisteminde de bulunması, alfa bloker kullanımında karşılaşılan yan etki sıklığı ve çeşitliliğinde farklılıklara yol açabilmektedir (Tablo 2).

Tablo 1. Alfa blokerlerin selektiviteleri ve günlük dozları. IUB: intrauretral basınç değişimi, IVB: intravezikal basınç değişimi

	Alfuzosin XL	Doksazosin GITS	Silodosin	Tamsulosin MR	Terazosin	Naftopidil
Farmakolojik Selektivite	- $\alpha_{1A}=\alpha_{1B}=\alpha_{1D}$	- $\alpha_{1A}=\alpha_{1B}=\alpha_{1D}$	+ $\alpha_{1A}>\alpha_{1D}>\alpha_{1B}$	+ $\alpha_{1A}=\alpha_{1D}>\alpha_{1B}$	- $\alpha_{1A}=\alpha_{1B}=\alpha_{1D}$	+ $\alpha_{1D}>\alpha_{1A}>\alpha_{1B}$
Fizyolojik Selektivite IUB>IVB	+	+	+	+	-	-
Klinik Selektivite	+	-	+	+	-	-
T_{max} / $T_{1/2}$	9/11	8-12/20	2/11-18	6/10-13	1-2/8-14	
Günlük Doz	10mg	4-8mg	8mg	0,4mg	5-10mg	50mg
Yavaş salınımlı formülasyon	+	+	-	+	-	-

Non-spesifik alfa bloker kullanımında en sık görülen yan etkiler; asteni, baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyondur. Bunun aksine silodosin kullanımda görülen hipotansiyon sıklığı plasebo ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Diğer bir yan etki olarak görülebilen intra-operatif floppy iris sendromu 2005 yılında rapor edilmiştir ve katarakt cerrahisini etkilemektedir. Tüm alfa blokerlerde görülmesine rağmen en sık tamsulosin kullanımında ortaya çıkmaktadır. Katarakt cerrahisi planlanan hastalarda tedaviye başlanmamalı ya da ilaçlar 1-2 hafta öncesinde kesilmelidir. BPH ve katarakt olan hastalarda önce katarakt tedavisi planlanmalı, BPH tedavisi verilmesi gerekiyorsa non-selektif alfa blokerler (Doksazosin, terazosin) tercih edilmelidir. alfa blokerlerin libido ve erektil fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkileri söz konusu değildir. Ancak özellikle selektif alfa blokerlerin kullanımıyla ejakulasyon bozuklukları (anejakulasyon) görülebilmektedir (Tablo 2). Bununla birlikte ejakulasyon bozukluğu

Tablo 2. Alfa blokerlerin yan etkileri, IFIS: intra-operatif floppy iris sendromu, ROR: Relatif Odss Ratio

	Alfuzosin XL	Doksazosin GITS	Silodosin	Tamsulosin MR	Terazosin
Asteni (%)	3	12	<2	6	12
Baş dönmesi (%)	6	6	3.2	11	13.3
Baş ağrısı (%)	4	10	2.4	14	7
Ejakulasyon bozukluğu (%)	<2	<2	22	10	<2
IFIS	+	+		+++	+
Normotansif HastadaHipotansiyon (%)	1.66	3.86	1.3	1.42	6
Anti-Hipertansiflerle birlikte kullanımda Senkop (ROR)	1.93	1.76	1.09	1.08	3.2

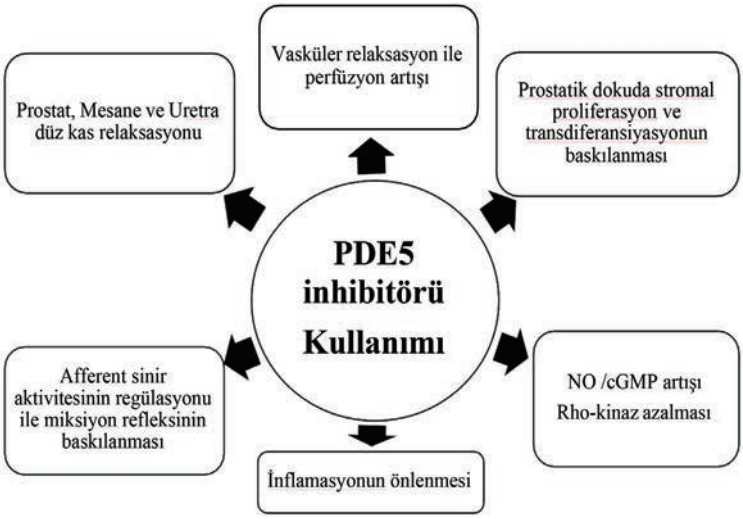
yaşayan hastalarda klinik etkinliğin daha yüksek olduğu ve çoğunlukla orgazm hissinin de korunduğu gösterilmiştir.

Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri

Ürogenital organlar otonom sinirlerin yanı sıra non-kolinerjik non-adrenerjik sistem olarak adlandırılan birçok nörotransmitterin daha etkisi altında bulunmaktadır. Bu nörotransmitterlerden en önemlisi nitrik oksittir (NO). NO hücre içi guanilat siklaz aktivitesini artırarak siklik-guanozin-monofosfat (cGMP) yolağı üzerinden prostat, mesane ve uretrada düz kas tonusunun azalmasını sağlamaktadır.

Fosfodiesteraz (PDE) enzimi siklik fosfodiester bağlarını hidrolize ederek, NO ile tetiklenen relaksasyon sürecinin sonlandırılmasında görev yapmaktadır. PDE enziminin 11 subtipi vardır ve ürogenital organlarda tip 5 formu (PDE5) baskın şekilde bulunmaktadır. PDE enziminin inhibisyonu ile NO'in tetiklediği relaksasyonun devam ettirilmesi sağlanmaktadır. Bunun yanı sıra ürogenital dokularda kanlanma artışı ve inflamasyonun baskılanması gibi daha tam olarak aydınlatılmamış birçok mekanizma üzerinden PDE5 inhibitörlerinin AÜSS patofizyolojisinde olumlu etkiler sağlandığı gösterilmiştir (Şekil 4). Bu nedenle erektil disfonksiyonu (ED) olsun veya olmasın orta-şiddetli derecede AÜSS'si olan hastalara PDE5 inhibitörü başlanması önerilmektedir.

BPH'ye sekonder AÜSS tedavisinde farklı PDE5 inhibitörlerinin kullanıldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak günümüzde AÜSS tedavisinde sadece tadalafil'in kullanım onayı bulunmaktadır. Günlük düşük doz tadalafil 5 mg kullanımı ile bir hafta sonunda hastaların %60'ında, dört hafta sonunda %80'ninde IPSS'de klinik anlamlı düşüş (≥3 puan) ortaya çıkmaktadır. Alfa blokerler ile kıyaslandığı



Şekil 4. AÜSS tedavisinde PDE5 inhibitörü kullanımının bilinen etki mekanizmaları

çalışmalarda etkinliklerinin benzer olduğu görülmüştür. Ancak alfa blokerlerden farklı olarak Qmax'da anlamlı artış olmadığı, buna nazaran IIEF skorlarında anlamlı iyileşme sağlandığı görülmüştür. Ek olarak tadalafil tedavisi ile sağlanan iyileşmenin; yaş, semptom şiddeti, prostat hacmi, testosteron seviyesi ve ED varlığı gibi faktörlerden bağımsız olduğu gösterilmiştir.

Tadalafil kullanımına bağlı en sık görülen yan etkiler yüz kızarması, gastroözefajial reflü, baş ağrısı, dispepsi, sırt ağrısı ve nazal konjesyondur. Ancak yan etkiye bağlı ilacı bırakma oranı (%2) oldukça düşüktür. PDE5 inhibitörlerinin nitratlar ve potasyum kanal açıcı nicorandil ile kullanımı kontraendikedir. Ayrıca yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü olan ve evre IV kalp yetmezliği olan hastalarda da PDE5 inhibitörlerinin kullanılması önerilmemektedir.

5α-redüktaz inhibitörleri

BPH androjen bağımlı bir süreçtir. Androjenlerin prostat üzerindeki etkileri dihidrotestosteron (DHT) üzerinden gerçekleşmektedir. DHT, 5α-redüktaz enzimi aracılığı ile testosterondan sentezlenir. Prostat dokusunun dihidrotestosterona olan yüksek afinitesi nedeniyle adrojen bağımlı büyüme, yaşlanmayla birlikte azalan serum testosteron seviyesine rağmen, devam etmektedir.

Testosterondan dihidrorotestosteron oluşumunu katalizleyen 5α-redüktaz enziminin üç izoformu bulunmaktadır. Tip 1 izozimi daha çok karaciğer, deri, böbrekler, pankreas ve iskelet kasında bulunmaktadır. Tip 2 izozimi ise daha çok prostatta olmak üzere genital dokularda yaygın olarak bulunmaktadır. Tip 3 izozimi de en çok yağ bezlerinde olmak üzere çoğu dokuda bulunabilmektedir. 5α-redüktaz enziminin inhibisyonu prostat epitelyal hücrelerinde apoptozisi tetikleyerek prostat hacminde küçülmeye yol açmaktadır. Böylelikle BPH'ye sekonder oluşan infravezikal obstrüksiyonun dinamik ve mekanik komponentlerinde gerileme sağlanmaktadır. Başlangıç prostat hacmi ve serum PSA konsantrasyonları daha yüksek olan hastaların tedaviden daha hızlı ve daha belirgin fayda gördükleri, prostat hacmi küçük olan hastalarda ise plaseboya göre anlamlı etkinlik farkının ortaya çıkmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzunda prostat hacmi >40 ml olan hastalara 5α-redüktaz inhibitörü (5ARI) başlanması önerilmektedir.

5ARI tedavisinde klinik iyileşme nispeten geç ortaya çıktığı için, hastalar uzun süreli tedavi ihtiyacı konusunda önceden bilgilendirilmelidir. 5ARI tedavisi ile iki yılsonunda %15-30 oranında semptomatik iyileşme ve Qmax'da 1.5-2 ml/sn artış sağlanmaktadır. Ayrıca akut üriner retansiyon (AUR) riskinde %57, cerrahi müdahale gereksiniminde de %34 oranında azalma görülmektedir. 5ARI kullanımı ile 12 ayın sonunda serum PSA düzeyinde %50 oranında, prostat hacminde de %18-28 oranında bir gerileme olduğu gösterilmiştir. Bu değişimler nedeniyle olası prostat kanserini atlama ihtimalini azaltmak için, 5ARI tedavisi başlamadan önce ve başladıktan sonra belirli aralıklarla hastaların parmakla rektal muayenesinin yapılması ve PSA değerinin ölçülmesi önerilmektedir.

BPH tedavisinde kullanım onayı olan iki çeşit 5ARI bulunmaktadır. Bu molekül-

ler; tip 2 izozimine spesifik olan **finasterid** ve nonspesifik 5α-redüktaz inhibitörü olan **dutasterid**'dir. Her iki molekülde intraprostatik DHT düzeyini %85-90 oranında düşürmekte ve AÜSS tedavisinde benzer etkinlik göstermektedir. 5ARI kullanımı sonrası en sık karşılaşılan yan etkiler; libido kaybı, ED, ejakulat hacminde azalma ve depresyondur. Hastaların yaklaşık %1-2'sinde jinekomasti gelişebilmektedir. Yan etkiler genellikle 6. ve 12. aylar arasında daha yüksek oranda gözlenmektedir. 5ARI kullanımının potansiyel kardiovasküler yan etkileri hakkında tartışmalar devam etmektedir ancak nüfus temelli yapılan iki çalışmada 5ARI kullanımının artmış kardiovasküler risk ile ilişkisi saptanmamıştır.

Muskarinik reseptör antagonistleri

Detrusor kasının ana kontrolü sakral S2-S4 sinirlerden çıkan parasempatik liflerle sağlanmaktadır. Kolinerjik uyarı sonrası muskarinik reseptörler aracılığıyla detrusor kontraksiyonu gelişmektedir. Muskarinink reseptörlerin beş alt tipi (M1-5) bulunmaktadır. Mesanede en yaygın olan subtipi M2'dir (%80) ancak detrusor kontraksiyonun sağlanmasında M3 subtipi (%20) daha baskındır.

BPH'ye sekonder AÜSS olan hastalarda %40-70 oranında detrusor aşırı aktivitesi (DAA) görülmektedir. Bu nedenle detrusor aşırı aktivitesinin yol açtığı depolama semptomları baskın hastalarda muskarinik reseptör antagonistlerinin (MRA) kullanılması önerilmektedir (Şekil 3). MRA kullanımı sonrası kolinerjik uyarı reseptör düzeyinde yarışmalı olarak antagonize edilerek detrusor kontraksiyonu baskılanmaktadır.Günümüzde kullanım onayı olan yedi farklı MRA bulunmaktadır; **oksibutinin**, **tolterodin**, **darifenasin**, **propiverin**, **solifenasin**, **fesoterodin** ve **trospium**. Bütün moleküllerin AÜSS tedavisinde etkinlikleri benzerdir. Ancak tedavi başlangıcında ölçülen PMR hacmi >150 ml olan hastalarda artmış AUR riski nedeniyle MRA tedavisi verilirken dikkatli olunmalıdır. MRA kullanımı sonrası en sık görülen yan etki ağız kuruluğudur (%16), daha az sıklıkla konstipasyon (%4), baş dönmesi (%2-5) ve nazofarenjit (%1-3) görülebilmektedir. MRA kullanımında etkinlik ve yan etkilerin değerlendirildiği çalışmalar çoğunlukla kısa sürelidir. Uzun dönem MRA kullanımı sonrası artan nörolojik risklerin olabileceğini belirten çalışmalar olsa da henüz yeterli düzeyde kanıt bulunmamaktadır.

β3 Agonistler

Mesanenin sempatik kontrolü hipogastrik sinirden çıkan β3 adrenerjik lifler üzerinden sağlanmaktadır. β3 adrenerjik uyarı ile detrusor relaksasyonu gerçekleşmektedir. Ayrıca β3 adrenerjik uyarı artışının uretradaki α1-adrenoseptörlerin yarışmalı bir antagonisti gibi hareket ederek uretral düz kas gevşemesine yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenle aşırı aktif mesane semptomlarının tedavisinde β3 agonist kullanımı gündeme gelmiş ve bu endikasyonla onay olan ilk molekül mirabegron olmuştur.

Kadın popülasyonda detrusor aşırı aktivitesine bağlı semptomların tedavisinde mirabegron kullanımının etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Ancak BPH'ye sekonder AÜSS tedavi yaklaşımında mirabegron kullanımı ile ilgili literatür kısıtlıdır. Ya-

kın zamanda yayınlanan ve beş randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarının analiz edildiği sistematik derlemede mirabegron kullanımının erkeklerde, BPH'ye sekonder olsun veya olmasın, aşırı aktif mesane semptomlarında anlamlı iyileşme sağladığı ve rezidü idrar miktarında anlamlı artışa yol açmadığı gösterilmiştir. Mirabegron kullanımı sonrası en sık karşılaşılan yan etki hipertansiyondur (%10.9), daha az sıklıkla nazofarenjit (%5.9) ve baş ağrısı (%2.5) görülmüştür. MRA kullanımına bağlı sıklıkla karşılaşılan ağız kuruluğu, kabızlık gibi yan etkiler β3 agonist kullanımı sonrasında plasebo ile benzer sıklıkta olduğu görülmüştür. Bu derlemenin sonuçlarına paralel olarak EAU klavuzunda da depolama semptomları baskın AÜSS olan erkeklerde β3 agonist kullanımı önerilmektedir (Şekil 3). Hipertansiyonu olan hastalarda tedavi başlangıcından önce ve tedavi başlangıcında tansiyon takibinin yapılması gerekmektedir. Kontrolsüz hipertansiyon (sistolik basınç >180mmHg ve/veya diastolik basınç >110mmHg) saptanan hastalarda β3 agonist tedavisi kontraendikedir. β3 agonistlerin uzun dönem kullanımı ilgili çalışmalar henüz bulunmamaktadır.

KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

Alfa Bloker + 5 α Redüktaz İnhibitörü Kombinasyonu

AÜSS ile başvuran bazı hastalarda semptomlar dinamik olarak ilerleyip; medikal tedaviye yetersiz cevap, AUR, obstrüksiyona sekonder komplikasyonlar ve cerrahi gereksinimi gibi klinik kötüleşmeyle sonuçlanabilmektedir. Tanı anındaki hasta yaşı, semptom şiddeti, prostat hacmi, üroflowmetrideki maksimum işeme hızı ve PSA düzeyinin semptom progresyonunu tahmin etmede etkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin prostat hacminin 30 ml'den büyük olmasının AUR riskini üç kat artırdığı öne sürülmüştür. Bu nedenle prostat hacmi artmış hastaların yönetiminde faklı yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır.

EAU kılavuzunda prostat hacmi 40 ml ve AUA kılavuzunda 30 ml'nin üstünde olan hastalara 5ARI başlanması önerilmektedir. 5ARI tedavisi ile iki dört yıl sonunda %15-30 oranında semptomatik iyileşme, maksimum idrar akım hızında 1.5-2 ml/sn artış sağlanmasının yanı sıra prostat hacminde de %18-28 oranında bir azalma sağlandığı gösterilmiştir. 5ARI tedavisinde etkinin başlaması ve klinik iyileşmenin sağlanması için gereken sürenin çok uzun olması nedeniyle daha hızlı semptomatik iyileşme sağlayan alfa blokerlerle kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Prostat hacmi artmış hastalarda 5ARI ile alfa bloker kombinasyon tedavisinin, 5ARI monoterapisinden daha hızlı ve daha etkin iyileşme sağladığı, uzun dönemde alfa bloker monoterapisinden de daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kombinasyon tedavisi ile AUR riskinde %68 ve BPH nedeniyle cerrahi gereksinim ihtiyacında %71 oranında azalma sağlanmıştır. Yan etki açısından bakıldığında kombinasyon tedavisi uygulanan hastalarda aynı moleküllerin monoterapisine nazaran yan etki sıklığında artış olduğu görülmüştür. 5ARI kullanımında anlamlı klinik etkinin altı aydan sonra ortaya çıkması nedeniyle, kombinasyon tedavisi başlanan hafif-orta derecede AÜSS olan hastalarda, altı ayın sonunda tedaviden alfa

blokerlerin çıkarılması değerlendirilmiş ve bu hastalarda semptomatik iyileşmenin devam ettiği görülmüştür. Ancak tedaviden 5ARI'nin çıkarıldığı hastalarda ise progresyonun başladığı ve cerrahi gereksinim riskinin arttığı gösterilmiştir. Şiddetli derecede semptomları olan hastalarda ise kombinasyon tedavisinin daha uzun süreli devam ettirilmesi önerilmektedir.

Alfa Bloker + Muskarinik Reseptör Antagonisti Kombinasyonu / β3 Agonist Kombinasyonu

AÜSS tedavisinde birincil tedavi olarak başlanan alfa bloker ajanlar hem dolum hem boşaltım semptomlarında iyileşme sağlamaktadır. Ancak bazı hastalarda alfa bloker tedavisine rağmen depolama semptomları sebat etmekte ve bu nedenle yeterli klinik iyileşme sağlanamamaktadır. Bu hastalar değerlendirilirken depolama semptomlarıyla örtüşen aşırı aktif mesane semptomlarının sadece BPH'ye sekonder mesane çıkım tıkanıklığında görülmediği, hastaların yaklaşık üçte birinde eşlik eden mesane disfonkisyonunun da olabileceği akılda tutulmalıdır. Aksi halde bu hastalarda, alfa blokerler ile yapılan tedavi başarısız kabul edilerek, gereksiz yere cerrahi girişim yapılabilmektedir. Bu nedenle EAU kılavuzunda depolama semptomları sebat eden orta-şiddetli derecede AÜSS olan hastalarda tedaviye MRA ajanların eklenmesi önerilmektedir. Kombinasyon tedavisinin alfa bloker monoterapisine nazaran kısa dönemde depolama semptomlarını (miksiyon sıklığı, aciliyet hissi, idrar kaçırma, noktüri) düzeltmede daha etkili olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde yaşam kalitesi skorlarında da (QoL) anlamlı iyileşmeler olduğu saptanmıştır. Ancak monoterapiye nazaran IPSS total skorlarında ve Q_{max}'ta belirgin fark oluşmadığı görülmüştür.

Depolama semptomları baskın hastalarda başlangıçta kombinasyon tedavisi verilmesinin de depolama semptom skorları ve QoL skorlarında α bloker monoterapisinden daha etkili bir klinik iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bu nedenle EAU kılavuzu, depolama semptomu baskın orta-şiddetli derecede AÜSS olan hastalarda başlangıçta kombinasyon tedavisi verilmesini önermektedir.

Yapılan etkinlik güvenlik çalışmalarında, alfa bloker ilaçlara MRA ilaç eklenmesinin Q_{max}'ı olumsuz etkilemediği ve başlangıçtaki PMR miktarı <150ml olan hastalarda PMR'de klinik anlamlı artışa yol açmadığı gösterilmiştir. Ancak başlangıçtaki PMR miktarı >150 ml olan hastalarda AUR riskinin anlamlı ölçüde arttığı görülmüştür. Bu nedenle tedavi öncesi PMR miktarının ölçülmesi ve PMR miktarı > 150 ml olan hastalarda kombinasyon tedavisinin başlanmaması önerilmektedir.

Kombinasyon tedavisinde aynı ilaçların monoterapisiyle benzer yan etkiler (ağız kuruluğu, kabızlık, dispepsi, vs.) ortaya çıkmaktadır. Ağız kuruluğu ve ejakulasyon bozuklukları gibi bazı yan etkilerin sıklığının arttığını gösteren birkaç çalışma olsa da yan etki insidansının da benzer olduğu kabul edilmektedir. Kombinasyon tedavisinde bütün seçeneklerle ilgili çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca kombinasyon tedavisiyle alakalı çalışmalar genelde 12 hafta gibi nispeten kısa takip süresi olan çalışmalardır. Uzun takip süresi (>1yıl) olan yeterli sayıda çalışma olmadığından kombinasyon

tedavilerinin uzun dönem etkinliği ve güvenilirliği hakkında kesin bir bilgi henüz bulunmamaktadır.

β3 agonist ajan olan Mirabegron'un α blokerler ile kombinasyonun değerlendirildiği çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Üç randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarının analiz edildiği bir meta- analizde; BPH'ye sekonder AÜSS olan hastalarda Mirabegron + Tamsulosin kombinasyon tedavisi alan grupta tamsulosin monoterapisi alan gruba nazaran ani sıkışma epizotlarında (– 0.27, p = 0.004), miksiyon sıklığında (– 0.50, p = 0.0004)) anlamlı derecede azalma ve ortalama miksiyon hacminde de anlamlı artış (10.76 mL, p = 0.0003) olduğu görülmüştür. Aşırı aktif mesane semptom skorlarında da (OABSS), kombinasyon grubunda anlamlı iyileşme ortaya çıkmıştır ancak Qmax'da anlamlı fark ortaya çıkmamıştır. PMR miktarlarında (12.02 mL, < 0.0001) anlamlı artış olmuştur ancak yan etki sıklığında fark oluşmamıştır. Yazarlar, alfa bloker alan erkeklerde BPH'ye sekonder AAM semptomlarının tedavisinde mirabegron eklenmesinin etkili ve güvenli bir seçenek olduğu sonucuna varmıştır.

DİĞER KOMBİNASYONLAR

Alfa Bloker + Fosfodiesteraz 5 inhibitörü Kombinasyonu

BPH'ye sekonder AÜSS olan hastaların birinci basamak tedavisinde yaklaşık 30 yıldır alfa bloker ajanlar kullanılmaktadır. AÜSS olan hastalardaki ED insidansındaki artış ve her iki hastalığın patofizyolojisindeki ortak noktaların gösterilmesini takiben, AÜSS tedavisinde PDE5 inhibitörlerinin etkinliğinin gösterildiği çok sayıda çalışma yapılmıştır. Nitekim günümüzde AÜSS tedavisinde eşlik eden ED varlığından bağımsız olarak Tadalafil 5mg tedavisinin AÜSS tedavisinde kullanım onayı bulunmakta ve EAU tarafından önerilmektedir.

Her iki ilaç grubunun kombine kullanımı, öncelikle AÜSS ve ED şikâyetleri birlikte olan hastalarda alfa bloker tedavisine gerektiğinde PDE5 inhibitörlerinin eklenmesi şeklinde gündeme gelmiştir. Kombine kullanımın değerlendirildiği meta-analizlerde genel olarak alfa bloker tedavisine PDE5 inhibitörlerinin eklenmesinin erektil fonksiyonlarda anlamlı semptomatik iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bununla birlikte iki grup ilacın birbirleriyle etkileşim göstererek hemodinamik parametrelerde değişikliklere neden olabileceği görülmüştür. Bu nedenle EAU klavuzunda birlikte kullanımda üroselektif alfa blokerlerin tercih edilmesi ve etkilerinin stabilize olmasından sonra PDE5 inhibitörlerinin eklenmesi şiddetle önerilmektedir.

PDE5 inhibitörü olan Tadalafil'in AÜSS olan hastalarda kullanım onayı almasından sonra iki grup ilacın kombinasyonun ED varlığından bağımsız olarak AÜSS üzerindeki etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalar gündeme gelmiştir. Yakın zamanda yapılan bir sistematik derlemede, kombinasyon tedavisi (Tadalafil 5mg + Tamsulosin 0.4mg) bu moleküllerin monoterapileriyle karşılaştırılmıştır. Kombinasyon tedavisiyle genç hastalarda her iki ilacın monoterapisine nazaran istatiksel olarak anlamlı farkın ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Ancak bu farkın klinik anlamlı iyileşme (IPSS ≥ 3 puan) oluşturmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle EAU klavuzunun aksine

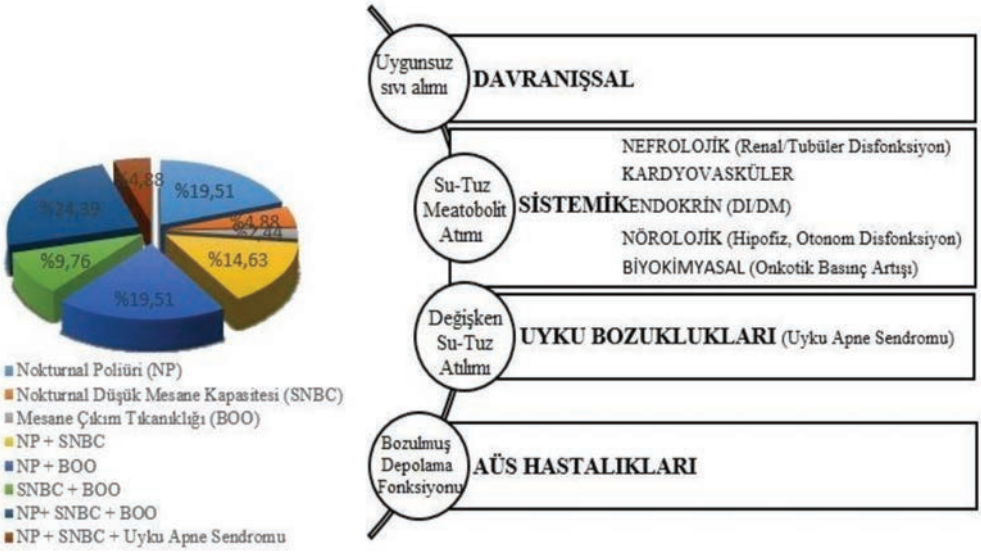
AUA kılavuzunda BPH'ye sekonder AÜSS tedavisinde bu kombinasyon seçeneği önerilmemektedir.

Alfa Bloker + Desmopressin Kombinasyonu

Noktüri en rahatsız edici alt üriner sistem semptomlarından biridir. Etiyolojisinde ürolojik hastalıkların yanı sıra kardiyolojik, nörolojik ve metabolik bozuklar gibi sistemik hastalıklar, uyku bozuklukları ve psikojenik patolojiler bulunabilmektedir. Gece üretilen idrar miktarında artış, mesane depolama kapasitesinde düşüş ve BPH gibi mesane çıkım tıkanıklığına sebep olan bozukluklar patofizyolojide yer almaktadır (Şekil 5).

Noktüriye yaklaşımda ayrıntılı anamnez alınması, etiyolojinin aydınlatılması tedavi yaklaşımını belirlemede oldukça önemlidir. Örneğin psikojenik polidipsi gibi durumlarda sadece sıvı alımının düzenlenmesi yeterli olurken, noktürnal poliüride (NP: gece idrar miktarı/günlük idrar miktarı>%20) anti-diüretik hormonun (ADH;Vazopressin) sentetik formu olan desmopressinin kullanılması önerilmektedir. Bununla birlikte AÜSS tedavisinde birincil basamakta yer alan moleküllerin (alfa bloker, PDE5 inhibitörü, MRA, β3 agonist ve 5ARI) NP'de anlamlı klinik etki sağlamadıkları görülmüştür.

BPH'ye sekonder AÜSS'nin bir komponenti olarak ortaya çıkan noktüride ise alfa bloker, MRA ve 5ARI moleküllerinin noktüri sıklığında anlamlı azalma ve kesintisiz uyku süresinde anlamlı uzama sağladıkları gösterilmiştir. Ancak AÜSS tedavisinde en dirençli semptomun noktüri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle birincil tedaviye rağmen sebat eden noktüri şikayeti olan hastalarda desmopressin ile kombinasyon tedavileri değerlendirilmiştir. BPH'ye sekonder AÜSS ve noktüri sayısı >2 olan hastaların dahil edildiği randomize kont-



Şekil 5. Noktüri etiyolojisinde yer alan bozukluklar ve patofizyolojik yolakların birlikteliği.

rollü bir çalışmada 3aylık takip sonunda plaseboya göre; Tamsulosin ve Tamsulosin + Desmopressin kombinasyon tedavisi alan iki grupta noktüri sıklığında anlamlı azalma (%44.6 ; %64.3) ve ilk uyku periyodunda anlamlı uzama (83dk'dan 123.8 dk'ya; 82.1 dk'dan 160dk'ya) olduğu görülmüştür. Her iki gurup arasında noktüri sıklığı ve ilk uyku periyodu sürelerinde kombinasyon tedavisi lehine anlamlı farkın olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte PMR, Qmax, IPSS ve yaşam kalitesi skorlarında iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Benzer bir çalışmada tamsulosin tedavisine eklenen Desmporessin tedavisinin 4 haftanın sonunda noktüri sıklığında anlamlı azalma sağladığı ve 24 haftanın sonunda bu etkinin devam ettiği gösterilmiştir. 65 yaşın altındaki hastaların çoğunlukta olduğu her iki çalışmada da ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. Sonuç olarak α bloker tedavisine rağmen sebat eden noktüri şikâyeti olan hastalarda kombinasyon tedavisinin etkili ve güvenli olduğu savunulmuştur. Desmopressin kullanımında, hiponatremi riski nedeniyle doz titrasyonu ile etkin dozun tespit edilmesi, tedavi başlangıcında ve sonrasında serum sodyum düzeyinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

Alfa Bloker + Fitoterapi Kombinasyonu

BPH'ye sekonder AÜSS tedavisinde etkili olduğu düşünülen ve bölgelere göre oldukça farklılık gösteren çok sayıda bitkisel preparat bulunmaktadır. Cüce palmiye (Seronea repens), kabak çekirdeği (Cucurpite pepo), ısırgan otu, Güney Afrika yıldız otu, Afrika kuş üzümü, çavdar poleni bu gruptaki bazı preparatlardandır. Tek bir bitki ekstresini içeren formlar olduğu gibi iki veya daha fazla bitki ekstresini içeren kombine preparatlarda bulunmaktadır.

Bitki özlerinin in vitro olarak, anti-inflamatuar, anti-androjenik ve östrojenik etkilerinin olduğu, seks hormon bağlayıcı globulinde azalma, aromataz ve lipooksijenaz inhibisyonu ile prostatik hücre proliferasyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Ayrıca α-adrenoseptörlerin, 5 α- redüktazların, muskarinik reseptörlerin, dihidropiridin reseptörlerin ve vanilloid reseptörlerin inhibisyonu ve serbest radikallerin nötralizasyonu gibi etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Ancak bu etkiler in vivo olarak doğrulanamamıştır ve gerçek etki mekanizmaları hala belirsizdir. Diğer yandan çok fazla sayıda olan bu preparatların belirli bir standart içeriği bulunmamaktadır. Farklı ilaç firmaları tarafından üretilen bitki ekstrelerinin, hatta aynı firma tarafından farklı serilerde üretilen bitki ekstrelerinin benzer biyolojik ve klinik etkilere sahip olmadığı gösterilmiştir. Tüm bu bilinmezlikler nedeniyle tedavi kılavuzlarında henüz güçlü bir kullanım önerisi bulunmamaktadır.

EAU Fonksiyonel Üroloji Çalışma Grubu tarafından yapılan kapsamlı bir meta-analizde; seronea repens ile α blokerler karşılaştırılmıştır. Seronea repens kullanımı ile kısa dönemde (3 ay) anlamlı semptomatik iyileşme sağlanmadığı, ancak uzun dönemde (12 ay) plaseboya nazaran anlamlı semptomatik iyileşme olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte plaseboyla benzer oranda yan etkilerin olduğu ve seksüel yan etkilerinin alfa blokerlerden anlamlı şekilde düşük kaldığı görülmüştür. Seronea repens ile alfa bloker kombinasyon tedavisinin, alfa bloker monoterapisi ile karşılaş-

tırıldığı diğer bir çalışmada ise 12 ayın sonunda; monoterapi grubundaki hastaların %30.1 inde klinik anlamlı iyileşme (IPSS düşüşü >3puan) gözlenirken, kombinasyon grubundaki hastalarda bu oranın %69.9 olduğu görülmüştür. Monoterapi grubunda IPSS skorlarında %25'den fazla düşüş olan hasta oranı %31.2 iken, bu oranın kombinasyon grubunda %68.8 olduğu ve monoterapiye kıyasla anlamlı etkinlik farkının ortaya çıktığı görülmüştür. Uzun dönemdeki olumlu klinik etkileri ortaya koyulan kombinasyon tedavisinin özellikle seksüel yan etki endişesi taşıyan hastalara önerilebileceği savunulmuştur. Ancak yukarda belirtilen kısıtlılıklar nedeniyle tedavi başlangıcında, hastalara etkinliğin kısıtlı olabileceği anlatılmalıdır.

Fosfodiesteraz 5 inhibitörü + 5 α Redüktaz İnhibitörü Kombinasyonu

BPH'ye sekonder AÜSS'de 5ARI'ler klinik etkinliklerinin geç başlaması nedeniyle genellikle α blokerler ile kombine şekilde kullanılmakta ve progresyon riskini azaltarak hastalığın doğal seyrinde olumlu etkiler sağlamaktadır. Ancak seksüel fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle son zamanlarda PDE5 inhibitörleriyle kombinasyon fikri cazip hale gelmiştir.

Finasterid monoterapisi ile Finasterid + Tadalafil kombinasyon tedavisinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çift kör çalışmada 4. 12. ve 26. haftalarda IPSS ve IIEF skorları ile etkinlik ve güvenlik sonuçları değerlendirilmiştir. Kombinasyon tedavisi grubunda IPSS (-1.7; -1.4; -1) ve IIEF skorlarında (+4.9; +4.1; +4.7) monoterapi grubuna göre anlamlı iyileşmeler olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde dizayn edilen başka bir çalışmada da tadalafil + finasterid kombinasyon tedavisiyle başlangıçta ED'si olan veya olmayan BPH hastalarının hepsinde IIEF ve IIEF-5 skorlarında anlamlı iyileşmeler sağlandığı gösterilmiştir.

Ortalama altı ay Dutasterid + α bloker tedavisi alan hastalardan randomize olarak seçilip Dutasterid + Tadalafil kombinasyon tedavisine geçilen hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada; üçüncü ayın sonunda IIEF (ortalama 3.7 puan), IPSS (ortalama -2.7 puan) ve QoL skorlarında (ortalama -0.7 puan) anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür.

BPH'ye sekonder AÜSS'de sadece Tadalafil'in kullanım onayı bulunması nedeniyle henüz diğer PDE5 inhibitörlerinin kombinasyon tedavisindeki etkinlikleri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ancak mevcut çalışmaların sonuçlarına bakarak PDE5 inhibitörü + 5ARI kombinasyon tedavisinin, özellikle prostat volümü artmış hastalarda, ideal bir modalite potansiyeli olduğu söylenebilir.

Fosfodiesteraz 5 inhibitörü + Muskarinik Reseptör Antagonisti / β3 Agonist Kombinasyonu

Literatürde PDE5 inhibitörü Tadalafil ile MRA'ların kombine edildiği sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada BPH nedeniyle Dutasterid tedavisi almış hastalar; Tadalafil monoterapi grubu, Tadalafil + Solifenasin 10 mg grubu ve Tadalafil + Solifenasin 20 mg grubu olacak şekilde üç gruba randomize edilmiştir.12 hafta sonunda yapılan değerlendirmede kombinasyon gruplarında monoterapiye

nazaran irritatif semptomlarda (miksiyon sıklığı, aciliyet hissi ve noktüri sıkılığı) anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür. Tüm gruplarda seksüel fonksiyonlarda anlamlı iyileşme sağlanmıştır. Bununla beraber depolama semptomlarını kontrol etmek için verilen standart ve iki katı solifenasin dozu arasında anlamlı ölçüde etkinlik farkı oluşmadığı görülmüştür. Benzer bir çalışmada PDE5 inhibitörü (Tadalafil) monoterapisi ile PDE5 inhibitörü + β3 Agonist (Mirabegron) kombinasyon tedavisi karşılaştırılmıştır. Kombinasyon tedavisi alan grupdaki hastalarda IPSS, OABSS ve QoL skorlarında monoterapiye nazaran anlamlı iyileşme sağlandığı, bununla beraber yan etki sıklığının benzer kaldığı görülmüştür. Bu sonuçlara dayanarak yapılan derlemede kombinasyon tedavisinin etkin ve güvenli bir seçenek olduğu savunulmuştur.

5 α Redüktaz İnhibitörü + Muskarinik Reseptör Antagonisti / β3 Agonist Kombinasyonu

5ARI ve MRA ajanların kombinasyonu ile ilgili literatür oldukça kısıtlıdır. 2010 yılında yapılan ilk çalışmada, prostat hacmi > 30ml olup en az altı aydır AÜSS nedeniyle Dutasterid tedavisi almasına rağmen aşırı aktif mesane (OAB) semptomları sebat eden hastalarda tedaviye Tolterodin 4mg eklenmesinin etkinlik ve güvenlik sonuçları araştırılmıştır. 4. 8. ve 12. haftalarda yapılan değerlendirmelerde kombinasyon grubunda erken dönemde dahi OAB semptomlarında (miksiyon sıklığı, ani sıkışma hissi, noktüri sıklığı) anlamlı iyileşme olduğu, yan etki (akut üriner retansiyon, PMR artışı, Qmax düşüşü) sıklığında klinik anlamlı artış olmadığı görülmüştür. Başka bir çalışmada ise en az altı aydır AÜSS nedeniyle Dutasterid tedavisi almasına rağmen sebat eden OAB semptomları olan 50 hastada tedaviye Solifenasin veya Mirabegron eklenmesinin etkinlik ve güvenlik sonuçları analiz edilmiştir. Benzer şekilde 4 ve 12. haftalarda yapılan değerlendirmelerde her iki kombinasyon grubunda da IPSS ve OAB semptom skorlarında anlamlı iyileşme sağlandığı gösterilmiştir. Mirabegron eklenen grupta tüm hastaların çalışmayı tamamladığı ve bu grupta anlamlı klinik yan etki artışının olmadığı görülmüştür. Ancak tedaviye solifenasin eklenen grupta dört hastanın yan etki nedeniyle çalışmayı tamamlamadığı ve iki hastada PMR miktarının ≥100 ml olduğu görülmüştür. En sık görülen yan etkinin ağız kuruluğu olduğu, bununla birlikte genel yan etki görülme sıklıklarında gruplar arasında fark olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak prostat volümü artmış ve sebat eden OAB semptomları olan hastalarda tedaviye MRA veya β3 agonist eklenmesinin sebat eden OAB semptomlarını düzeltmede etkili, güvenli ve iyi tolere edilebilir bir seçenek olduğu savunulmuştur.

KAYNAKLAR

- Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. Urol Clin North Am 2016;43(3):279-88.
- Abrams, P, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn, 2002. 21: 167.
- Martin, S.A, et al. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men. World J Urol, 2011. 29: 179.
- Agarwal, A., et al. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual- and popu-

lation-level perspectives for both men and women. Eur Urol, 2014. 65: 1211.
- C. Chapple & P., Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS): An International Consultation on Male LUTS, Abrams Société Internationale d'Urologie (SIU)Editors. 2013.
- Gacci, M., et al. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis. BJU Int, 2015. 115: 24.
- Rohrmann S, Crespo CJ, Weber JR, Smit E, Giovannucci E, Platz EA. Association of cigarette smoking, alcohol consumption and physical activity with lower urinary tract symptoms in older American men: findings from the third National Health And Nutrition Examination Survey. BJU international. 2005;96:77-82.
- Gravas S, Bach T, Bachmann A, Drake M, Gacci M, Gratzke C, et al. Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). Eur Urol 2015; 67: 1099-109.
- S. Gravas, J.N. Cornu, M. Gacci, C. Gratzke, T.R.W. Herrmann, C. Mamoulakis et al. EAU guidelines on Management of Non-neurogenic Male LUTS, 2022
- Giuliano, F., et al. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol, 2013. 63: 506.
- Netto, N.R., Jr., et al. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. Urology, 1999. 53: 314.
- Brown, C.T., et al. Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. Bmj, 2007. 334: 25.
- Yap, T.L., et al. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures. BJU Int, 2009. 104: 1104.
- Flanigan, R.C., et al. 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.
- Andersson KE, Gratzke C. Pharmacology of alpha1-adrenoceptor antagonists in the lower urinary tract and central nervous system. Nat Clin Pract Urol. 2007 Jul;4(7):368- 78.
- Michel MC, Vrydag W. α1-, α2- and β-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. Br J Pharmacol. 2006 Feb; 147(Suppl 2): S88–S119.
- Aizawa N, Watanabe D, Fukuhara H, Fujimura T, Kume H , Homma Y, et al. Inhibitory effects of silodosin on the bladder mechanosensitive afferent activities and their relation with bladder myogenic contractions in male rats with bladder outlet obstruction. Neurourol Urodyn. 2018 Aug;37(6):1897-1903.
- Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Ashitomi K, Ueda T, Yamamoto H, Hattori T. Action of naftopidil on spinal serotonergic neurotransmission for inhibition of the micturition reflex in rats. Neurourol Urodyn. 2017 Mar;36(3):604-609
- Djavan, B., et al. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. Urology, 2004. 64: 1081.
- Barendrecht, M.M., et al. Do alpha1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? Neurourol Urodyn, 2008. 27: 226.
- Fusco, F., et al. alpha1-Blockers Improve Benign Prostatic Obstruction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis of Urodynamic Studies. Eur Urol, 2016. 69: 1091.
- Roehrborn, C.G., et al. 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.
- Roehrborn CG, Schwinn DA. Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2004 Mar;171(3):1029-35.
- Quaresma BM et al. Revisiting the Pharmacodynamic Uroselectivity of α 1- Adrenergic Receptor Antagonists. J Pharmacol Exp Ther. 2019 Oct;371(1):106-112.
- Nickel, J.C., et al. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. Int J Clin Pract, 2008. 62: 1547.
- Chapple, C.R., et al. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double- blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. Eur Urol, 2011. 59: 342.
- Ohyama K, Hori Y, Sugiura M. Evaluation of syncope association with α1-adrenoceptor blockers in males using the FAERS database: impact of concomitant hypertension. Pharmazie 74: 755-759 (2019).
- Chang, D.F., et al. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. J Cataract Refract Surg, 2005. 31: 664.
- Chatziralli, I.P., et al. Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta- analysis. Ophthalmology, 2011. 118: 730.
- van Dijk, M.M., et al. Effects of alpha(1)-

adrenoceptor antagonists on male sexual function. Drugs, 2006. 66: 287.
- Gacci, M., et al. 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.
- Melman A, Gingell JC.The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction.
J Urol. 1999 Jan;161(1):5-11.
- Morelli, A., et al. Phosphodiesterase type 5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats. J Sex Med, 2011. 8: 2746.
- Vignozzi, L., et al. PDE5 inhibitors blunt inflammation in human BPH: a potential mechanism of action for PDE5 inhibitors in LUTS. Prostate, 2013. 73: 1391.
- Pattanaik, S., et al. Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 2018: CD010060.
- Oelke, M., et al. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. Eur Urol, 2012. 61: 917.
- Oelke, M., et al. Time to onset of clinically meaningful improvement with tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: analysis of data pooled from 4 pivotal, double-blind, placebo controlled studies. J Urol, 2015. 193: 1581.
- Porst, H., et al. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: subgroup analyses of pooled data from 4 multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. Urology, 2013. 82: 667.
- Gacci, M., et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase
5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol, 2012. 61: 994.
- Gacci, M., et al. The use of a single daily dose of tadalafil to treat signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. Res Rep Urol, 2013. 5: 99.
- Andriole, G., et al. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2004. 172: 1399.
- Rittmaster, R.S., et al. Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride. J Clin Endocrinol Metab, 1996. 81: 814.
- Naslund, M.J., et al. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. Clin Ther, 2007. 29: 17.
- Kirby, R.S., et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. Urology, 2003. 61: 119.
- Marberger, M.J. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. PROWESS Study Group. Urology, 1998. 51: 677.
- Boyle, P., et al. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. Urology, 1996. 48: 398.
- Gittelman, M., et al. Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement. J Urol, 2006. 176: 1045.
- McConnell, J.D., et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. N Engl J Med, 1998. 338: 557.
- Roehrborn, C.G. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. BJU Int, 2008. 101 Suppl 3: 17.
- Naslund, M.J., et al. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. Clin Ther, 2007. 29: 17.
- Corona, G., et al. Sexual dysfunction in subjects treated with inhibitors of 5alpha- reductase for benign prostatic hyperplasia: a comprehensive review and meta-analysis. Andrology, 2017. 5: 671.
- Hsieh, T.F., et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors did not increase the risk of cardiovascular diseases in patients with benign prostate hyperplasia: a five-year follow- up study. PLoS One, 2015. 10: e0119694.
- Chess-Williams, R., et al. The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. J Auton Pharmacol, 2001. 21: 243.
- Gacci M, Sebastianelli A, Salvi M, Schiavina R, Brunocilla R, Novara G, Oelke M, Gravas S. Tolterodine in the Treatment of Male LUTS. Curr Urol Rep . 2015 Sep;16(9):60. doi: 10.1007/s11934-015-0531-9.
- Herschorn, S., et al. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. Urology, 2010. 75: 1149.
- Andersson, K.E. On the Site and Mechanism of Action of beta3-Adrenoceptor Agonists in the Bladder. Int Neurourol J, 2017. 21: 6.

- Mullen GR, Kaplan AS. Efficacy and Safety of Mirabegron in Men with Overactive Bladder Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia. Current Urology Reports (2021) 22: 5
- White, W.B., et al. Cardiovascular safety of mirabegron: analysis of an integrated clinical trial database of patients with overactive bladder syndrome. J Am Soc Hyperten, 2018. 12: 768.
- Kirby, R.S., et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. Urology, 2003. 61: 119.
- McConnell, J.D., et al. 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.
- Roehrborn, C.G., et al. 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. 179: 616.
- Barkin, J., et al. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. Eur Urol, 2003. 44: 461.
- Roehrborn, C.G., et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart((R))) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naive men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. BJU Int, 2015. 116: 450.
- Pang R, Zhou XY, Wang X, Wang B, Yin XL, Bo H, Jung JH.. Anticholinergics combined with alpha-blockers for treating lower urinary tract symptoms related to benign prostatic obstruction. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Feb 10;2(2):CD012336
- Drake, M.J., et al. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: Results from the NEPTUNE study and NEPTUNE II open-label extension. Eur Urol, 2015. 67: 262.
- Drake, M.J., et al. Responder and health-related quality of life analyses in men with lower urinary tract symptoms treated with a fixed-dose combination of solifenacin and tamsulosin OCAS: results from the NEPTUNE study. BJU Int, 2015
- Kang TW, Kim SJ, Kim MH, Jung JH. Beta 3 Adrenoreceptor Agonist for the Management of Lower Urinary Tract Symptoms in Men With Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review. Int Neurourol J 2021;25(3):182-191
- Pattanaik, S., et al. Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 2018: CD010060.
- Adamou C, Ntasiotis P, Athanasopoulos A, Kallidonis P. The hemodynamic interactions of combination therapy with α-blockers and phosphodiesterase-5 inhibitors compared to monotherapy with α-blockers: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol. 2020 Aug;52(8):1407-1420.
- Lori B et al. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE PART I, Initial Work-up and Medical Management.Vol. 206, 806-817, October 2021
- Marshall, S.D., et al. Nocturia: Current Levels of Evidence and Recommendations From the International Consultation on Male Lower Urinary Tract Symptoms. Urology, 2015.
- Sakalis, V.I., et al. Medical Treatment of Nocturia in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel for Male Lower Urinary Tract Symptoms. Eur Urol, 2017. 72: 757.
- Han, J., et al. Desmopressin for treating nocturia in men. Cochrane Database Syst Rev, Bae WJ, Bae JH, Kim SW, et al. Desmopressin add-on therapy for refractory nocturia in men receiving a-blockers for lower urinary tract symptoms. J Urol 2013;190:180– 6.2017. 10: CD012059.
- Ahmed AF, Maarouf A, Shalaby E, Gabr AH, Shahin A, Ghobish A. The impact of adding low-dose oral desmopressin therapy to tamsulosin therapy for treatment of nocturia owing to benign prostatic hyperplasia. World J Urol 2015;33:649–57.
- Madersbacher, S., et al. Plant extracts: sense or nonsense? Curr Opin Urol, 2008. 18: 16.
- Madersbacher, S., et al. Plant extracts: sense or nonsense? Curr Opin Urol, 2008. 18: 16.
- Russo, G.I., et al. Clinical Efficacy of Serenoa repens Versus Placebo Versus Alpha- blockers for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Enlargement: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Placebo-controlled Clinical Trials. Eur Urol Focus, 2020.
- Boeri, L., et al. Clinically Meaningful Improvements in LUTS/BPH Severity in Men Treated with Silodosin Plus Hexanic Extract of Serenoa Repens or Silodosin Alone. Sci Rep, 2017. 7: 15179.
- Cai T, et al. Comparison of Serenoa repens With Tamsulosin in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Mens Health. 2020. PMID: 32274957

- Casabe, A., et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2014. 191: 727.
- Glina S, Roehrborn CG, Esen A, Plekhanov A, Sorsaburu S, Henneges C, Büttner H, Viktrup L. Sexual function in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia: results of a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tadalafil coadministered with finasteride. J Sex Med. 2015 Jan;12(1):129-38.
- Watanabe D, Yamashita A, Miura K, Mizushima A. Effects on sexual function in Japanese patients with benign prostatic hyperplasia upon switching from combination therapy with α1 blocker and dutasteride to combination therapy with tadalafil and dutasteride. Aging Male. 2020 Dec;23(5):501-506.
- Kosilov KV, Kuzina IG, Kuznetsov V, Kosilova EK. Improvement of the symptoms of lower urinary tract and sexual dysfunction with tadalafil and solifenacin after the treatment of benign prostatic hyperplasia with dutasteride. Prostate Int. 2020 Jun;8(2):78-84.
- Tomonori Yamanishi et al. A randomized controlled study of the efficacy of tadalafil monotherapy versus combination of tadalafil and mirabegron for the treatment of persistent overactive bladder symptoms in men presenting with lower urinary tract symptoms (CONTACT Study). Neurourol Urodyn. 2020 Feb;39(2):804-812.
- Chung DE, Alexis E, Staskin DR, Kaplan SA. Efficacy and Safety of Tolterodine Extended Release and Dutasteride in Male Overactive Bladder Patients With Prostates >30 Grams. Urology. 2010 May;75(5):1144-8.
- Kosilov K, Kuzina I, Kuznetsov V, Gainullina Y, Kosilova L, Karashchuk E, Prokofyeva A, Loparev S. The Risk of Sexual Dysfunction and Effectiveness of Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia With Severe Lower Urinary Tract Dysfunction With Combination of Dutasteride and Solifenacin. J Sex Med. 2018 Nov;15(11):1579-1590.
- Maeda T, Kikuchi E, Hasegawa M, Ishioka K, Hagiwara M, Miyazaki Y, Shinojima T, Miyajima A, Oya M. Solifenacin or Mirabegron Could Improve Persistent Overactive Bladder Symptoms After Dutasteride Treatment in Patients With Benign Prostatic Hyperplasia. Urology. 2015 May;85(5):1151-1155.

Benign Prostat Hiperplazisinde Cerrahi Tedavi

Onur AÇIKGÖZ, Lütfi TUNÇ

43 Bölüm

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) tedavisinde, hastaya ve hastalığa ait parametreler değerlendirilerek genellikle konservatif yaklaşımlara ve medikal tedaviye öncelik verilmekle birlikte, bu yaklaşımların yetersiz kaldığı hastalarda, cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. BPH cerrahi tedavisinde uzun yıllardır Açık Prostatektomi (Transvezikal Prostatektomi-AP) ve Monopolar Transüretral Prostat Rezeksiyonu (TUR-P), diğer cerahi metodlara kıyasla oldukça ön planda uygulanmışlardır. Özellikle TUR-P, BPH cerrahi alternatifleri arasında altın standart olarak kabul edilmiş ve diğer cerrahi tekniklerin değerlendirilmesinde referans alınmıştır. Bununla birlikte cerrahi sırasında ve sonrasında görülebilecek komplikasyon ve zorlukların en aza indirilmesi ve fonksiyonel sonuçların iyileştirilmesine yönelik arayışlar devam etmiş, özellikle kullanılan enerji ve endoskopik görüntüleme tekniklerindeki gelişmelerle hız kazanmıştır. Bu gelişmeler ışığında, başta endoskopik enükleasyon teknikleri olmak üzere, TUR-P'ye alternatif birçok cerrahi yöntem zamanla daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde BPH cerrahi tedavisinde altın standart yöntemin TUR-P olduğunu söylemek giderek zorlaşmaktadır.

Bu bölümde, BPH cerrahi seçenekleri 5 başlık altında gruplandırarak incelenecektir;

1. Rezeksiyon yöntemleri
2. Enükleasyon yöntemleri
3. Vaporizasyon yöntemleri
4. Ablasyon yöntemleri
5. Diğer alternatifler

1- REZEKSİYON YÖNTEMLERİ

1A- MONOPOLAR TRANSÜRETRAL PROSTAT REZEKSİYONU

TUR-P, günümüzde halen en sık uygulanan cerrahi yaklaşımdır. Özellikle 30-80 gr prostat hacimlerinde uygulanması önerilir. Genel olarak, rezektoskop vasıtasıyla kontrol edilen bir rezeksiyon loop'u yardımıyla, monopolar elektrik akımı kullanılarak prostatın özellikle tranzisyonel zonunun rezeke edilmesi olarak tanımlanabilir.

Elektrik akımının hareketi için hastanın uygun görülen bir bölgesine koter plağı yapıştırılır ve yine elektrik akımının mesane içerisinde dağılmadan dokuya iletilebilmesi için işlem sırasında çözelti olmayan hiposmolar irrigasyon sıvıları (glisin, mannitol vs.) kullanılır. TUR Sendromu'na bağlı semptomların takibi açısından spinal anestezi altında yapılması daha uygun olmakla birlikte, genel anesteziyle de yaygın olarak yapılabilmektedir.

Cerrahi teknik açısından, rezeksiyonu anteriordan başlatan 'Nespit tekniği' ve posteriordan başlatan 'Mauermayer tekniği' yaygın kabul görmüştür, ancak genel olarak operasyonu yapan cerrahın kendisine en uygun modifikasyonu uygulaması en iyi yaklaşımdır. Rezeksiyon işlemi proksimalden distale (mesane boynundan apekse doğru) olacak şekilde yapılır. Mesane boynu hizasında özellikle büyük median lobu olan prostatlarda, üreter orifisleri dikkat edilmesi gereken en önemli yapıdır. Pratikte genellikle median lob ve lateral lobların rezeksiyonundan sonra, prostatın apeksinde yapılacak agresif rezeksiyon sona bırakılır. Bu bölgede eksternal sfinktere zarar vermeden uygun miktarda rezeksiyon mümkün olduğunca kanamasız ve net bir görüş altında yapılmalıdır. İşlem sonunda mesane içerisinde rezeke edilmiş adenom dokusu kalmamasına özen gösterilmeli, bunun için gerekirse Ellik ya da Toomey enjektörü ile mesane irigasyonu yapılmalıdır. Ameliyat sonrasında 3 yollu üretral kateter takılarak izotonik solusyonlar ile devamlı yıkama yapılması mesanede hematom oluşmasını önlemek için önemlidir. Komplike olmamış vakalarda ve makroskobik hematürisi olmayan hastalarda 24-48 saat sonra üretral kateter çıkartılabilir ancak, genel yaklaşım kateterin postopratif 3. günde alınması yönündedir.

Yapılan meta-analizlerde TUR-P sonrası Qmax (idrar tepe akım hızı) %162, IPSS (Uluslararası Prostat Semptom Skoru) %70, QoL (Yaşam Kalitesi Skoru) %69 ve PVR (post-void rezidü idrar hacmi) %77 düzelme göstermektedir. Tekrarlayan operasyon oranları yıllık %2 civarındadır.

TUR-P operasyonunun genel morbidite oranı yaklaşık %20'dir. Bu cerrahi tekniğe spesifik olan TUR Sendromu %2 olguda izlenmekte ve ameliyat sırasında kullanılan hiposmolar sıvının sistemik dolaşıma geçmesine bağlı olarak gelişmektedir. Bu sendrom bulantı-kusma, bradikardi ve konfuzyon gibi hiponatremiye bağlı semptomlarla kendini belli etmektedir. 45 gr'dan büyük prostat hacmi ve operasyon süresinin 90 dk'yı geçmesi, riski arttırdığı bilinen faktörlerdir. TUR Sendromu'na bağlı semptomların giderilmesinde furosemid ve gerektiğinde %3'lük hipertonik salin solüsyonları kullanılır.

Kan transfüzyonu oranı %4.4, üretral striktür %4.1, üriner sistem enfeksiyonu %4.1, mesane boynu kontraktürü %2 civarında izlenmektedir. Stres üriner inkontinans %0.6-5 ve depolama semptomları %0-38 gibi geniş bir aralıkta bildirilmektedir. Retrograd ejakulasyon %62'ye varan oranda görülmektedir. Seksüel fonksiyonlar üzerine belirgin olumsuz etki izlenmemektedir.

1B- BİPOLAR TRANSÜRETRAL PROSTAT REZEKSİYONU

Bipolar Transüretral Prostat Rezeksiyonu (B-TUR-P), cerrahi teknik olarak TUR-P

ile aynıdır. Bu yöntemde kullanılan özel rezeksiyon loop'ları, elektrik akımının dokuya iletilebilmesini ve geri dönüşünü mümkün kılacak şekilde tasarlanmıştır. Elektrik akımı hastanın vücudunu dolaşmadığından koter plağı kullanılması gerekmez. En önemli avantajı hiposmolar sıvı kullanılmasına gerek olmaması ve izotonik solüsyonlarla yapılabilmesidir. Bu sayede TUR Sendromu görülme ihtimali bulunmamaktadır. Çalışmalarda IPSS, QoL skoru ve Qmax açısından TUR-P'ye benzer sonuçlar görülmektedir. Bununla birlikte TUR-P'den daha düşük kan transfüzyon oranı, daha kısa postoperatif devamlı irigasyon, kateterizasyon ve hastanede yatış süreleri bildirilmektedir.

1C- LAZER PROSTAT REZEKSİYONU

Prostat rezeksiyonu için lazer kullanımında özellikle iki lazer türü ön plana çıkmaktadır. Bunlardan ilki olan Holmium-yttrium-aluminum-garnet (Ho-YAG) lazer ile yapılan prostat rezeksiyonudur (HoLRP). Bu teknik özellikle Holmium Lazer Prostat Enukleasyonu (HoLEP) tekniği öncesinde kullanılmış ve TUR-P ile kıyaslanabilir sonuçlar elde edilmişse de, günümüzde yaygın kullanım alanı bulduğunu söylemek zordur.

Diğer lazer rezeksiyon yöntemi Thulium-yttrium-aliminum-garnet (Tm-YAG) lazer ile yapılan vaporezeksiyondur (ThuVAR-P). Thulium lazer, dalga boyu itibariyle doku kesme ve vaporize etme özelliği gösterir. Günümüzde daha çok prostat enükleasyonu cerrahisinde kullanılmaktadır. ThuVAR-P tekniğinde prostat parankimine çok sayıda derin vertikal insizyonlar yapılır. Bu sayede doku vaporize edilirken, aynı zamanda insizyonlar arasında kalan adenom dokuları rezeke edilmiş olur ve bu küçük adenom parçaları morselatör kullanımı gerekmeksizin rezektoskop vasıtasıyla dışarı çıkartılır. Üretral kateter hematürinin durumuna göre 1-3 gün tutulur.

ThuVAR-P ile TUR-P ve B-TUR-P'u kıyaslayan meta-analizlerde, ThuVAR-P için daha uzun operasyon süresi ve daha kısa kateterizasyon süresi saptanmaktadır. IPSS, QoL skoru, Qmax değişimi ve re-operasyon oranları açısından fark bulunmamaktadır. Benzer şekilde postoperatif komplikasyon oranları açısından da TUR-P ile kıyaslandığında anlamlı fark görülmemiştir.

1D- TRANSÜRETRAL PROSTAT İNSİZYONU

Transüretral Prostat İnsizyonu (TUIP), mesane boynundan verumontanum düzeyine kadar, genellikle saat 5 ve 7 hizasında yapılan iki derin insizyonla obstrüktif semptomların giderilmesini amaçlayan bir tekniktir. Saat 6 hizasında tek insizyon olarak da yapılabilmektedir. Genellikle Collins bıçağı adı verilen özel bir monopolar insizyon bıçağı kullanılır. Özellikle 30 gr'dan küçük prostat hacimlerinde, belirgin orta lobu olmayan hastalarda ve ejakulasyon fonksiyonunun korunmak istendiği durumlarda tercih edilir.

30 gr'dan küçük prostatlarda TUR-P ile TUIP operasyonunu kıyaslayan çalışmalarda benzer fonksiyonel etkinlik oranları görülmüştür. Bununla birlikte retrograd ejakulasyon oranı TUIP için %12, TUR-P için %32 bildirilmiştir. TUIP sonrası TUR Sendromu bildirilmemiştir. Kanama oranları oldukça düşük seviyelerdedir.

2-ENÜKLEASYON YÖNTEMLERİ

2A- BASİT PROSTATEKTOMİ

Basit prostatektomi BPH cerrahi tedavisinde uygulanan en eski cerrahi tedavi şeklidir. Klasik olarak bilinen yaklaşımlar olan Açık Transvezikal Prostatektomi (AP) ve Retropubik Basit Prostatektomi'ye ek olarak, laparoskopik ya da robot-yardımlı laparoskopik olarak da yapılabilmektedir. Geçmişte tüm prostat boyutlarında uygulanmış olan bu cerrahi şekli, TUR-P'nin yaygın kullanımı ile birlikte özellikle 80 gr üzerindeki prostat hacimlerinde önerilir hale gelmiştir. Bununla birlikte son dönemde endoskopik enükleasyon tekniklerinin kullanımının artması, büyük prostat hacmine sahip hastalarda basit prostatektomiye ciddi alternatif oluşturmuştur.

En sık kullanılan basit prostatektomi yaklaşımı AP'dir. Bu yaklaşımda, supin pozisyonda transvers ya da vertikal suprapubik insizyon yapılarak mesaneye ulaşılır ve genellikle vertikal bir sistotomi insizyonu yapılır. Uygun ekartasyonun ardından mesane boynu mukozası sirküler şekilde insize edilir. Bu işlem sırasında özellikle büyük median lobu olan hastalarda üreter orifislerinin zarar görmemesine özen gösterilmelidir. Ardından bu insizyon bir disektör klemp ya da makas yardımıyla prostat adenomu ile prostat kapsülü arasında saat 6 hizasında genişletilir. Takiben işaret parmağı yardımıyla bu enükleasyon hattı tüm prostatik adenomu serbestleştirecek şekilde, adenom etrafında ve apeks yönünde ilerletilir. Son olarak eksternal sfinter hasarına yol açmamak için apeks hizasında adenomun serbestleştirilmesi, şiddetli traksiyon uygulamadan dokuyu sıkıştırıp incelterek yapılmalıdır.

AP sonrası üç yollu üretral kateter takılarak devamlı irrigasyon yapılmalıdır. Genellikle mesane anteriorunu drene edecek bir drenaj kateteri de kullanılır. Bunlara ek olarak mesane içerisine bir sistostomi kateteri yerleştirilmesi de sık uygulanmaktadır. Drenaj kateteri ve eğer varsa sistostomi kateteri, drenaj miktarına ve hematüri durumuna göre çıkartılır. Üretral kateter genellikle postoperatif 7. günde çekilir.

Bir diğer basit prostatektomi yaklaşımı olan Retropubik Basit Prostatektomi'de, sistotomi yapılmaksızın mesane ön yüzü boyunca retzius boşluğu açılır. Mesanenin uygun ekartasyonu ve preprostatik adipöz dokunun uzaklaştırılması ile mesane boynu ve prostat kapsülü anterioruna ulaşılır. Endopelvik fasya açıldıktan sonra, dorsal ven kompleksi ve prostatın lateral pedikülleri bağlanır. Ardından prostat kapsülü mesane boynuna yakın tarafta transvers insizyonla açılır ve keskin-künt diseksiyonla prostat adenomu enükle edilir. Prostatın anatomik ekspojurunun daha iyi sağlanması, apeks diseksiyonunun görerek yapılmasına olanak sağlaması ve prostatik lojda kanama kontrolünün daha kolay yapılabilir olması AP'ye üstünlükleridir. Ancak mesane içerisine müdahale edilmesini gerektirecek mesane taşı, divertikül ve büyük median lob varlığı gibi durumlarda AP daha uygun bir yöntemdir.

Laparoskopik ya da robot-yardımlı laparoskopik basit prostatektomi, özellikle bu yöntemlerle radikal prostatektomi operasyonunda deneyim kazanmış cerrahlar tarafından tercih edilebilmektedir. Açık

yöntemlere üstün oldukları nokta, daha iyi bir görüş sağlamaları ve yüksek hava basıncı dolayısıyla per-operatif kanama ve kan transfüzyonu ihtiyacının daha düşük olmasıdır. Bununla birlikte uzun operasyon süresi, deneyim gereksinimi ve maliyetleri dezavantajlarıdır.

Yapılan meta-analizlerde AP ameliyatı sonrası, IPSS'de 12.5-23.3 puan düşüş (%63-86), QoL skorunda %60-87 iyileşme, Qmax değerinde %375 artış ve PVR'de %86-98 azalma görülmektedir. Ortalama 3,5 yıllık takipte, tekrarlayan cerrahi müdahale gereksinimi %3.9 oranındadır.

AP'yi endoskopik enükleasyon teknikleri ile kıyaslayan çalışmalar üzerinde yapılan meta-analizlerde IPSS, QoL, PVR ve Qmax değişimleri gibi fonksiyonel sonuçlar açısından anlamlı fark görülmemektedir.

AP'de mortalite oranı %0.2 civarındadır. Kan transfüzyon oranı %7-14, uzun dönemde üretral ve mesane boynu darlık oranı yaklaşık %6'dır. AP postoperatif takip dönemi endoskopik enükleasyon teknikleri ile kıyaslandığında kan transfüzyonu gereksinimi, üretral kateter süresi ve hastanede yatış süreleri açısından endoskopik enükleasyon tekniklerinin daha üstün olduğu görülmektedir. Bununla birlikte erektil disfonksiyon da dahil olmak üzere diğer komplikasyonlar açısından fark bulunmamaktadır.

2B- HOLMİUM LASER PROSTAT ENÜKLEASYONU

Holmium:yttrium-aluminum garnet (Ho:YAG) laser, su ve su içeren dokular tarafından absorbe edilen ve 0.4 mm efektif doku derinliği ile hem etkili hem de güvenli bir kesme ve koagülasyon özelliği gösteren bir laser türüdür. Prostat cerrahisinde ilk olarak rezeksiyon amaçlı kullanılmışsa da, enükleasyona uygunluğu nedeniyle günümüzde endoskopik prostat enükleasyonu cerrahisinde en yaygın kullanılan laser türüdür.

HoLEP ameliyatı ilk olarak 1998 yılında tanımlanmış bir cerrahi olmakla beraber, popülarite kazanması ve yaygınlaşması zaman almıştır. Bunda öğrenme eğrisindeki zorluk ve özellikle ilk serilerde görülen yüksek stres inkontinans oranlarının rol oynadığı söylenebilir. Günümüzde bu problemleri bertaraf etmeye yönelik birtakım tekniklerin tanımlanması ile birlikte giderek daha yaygın uygulanan bir alternatif haline gelmiştir. Her ne kadar önceleri özellikle AP'ye alternatif olarak büyük prostat hacimlerinde önerilmişse de, prostat boyutundan bağımsız olarak güvenli ve etkin bir şekilde uygulanabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Cerrahi prosedür açısından, HoLEP için değişik teknikler tanımlanmıştır. Genel olarak, prostatik adenomun apeksten mesane boynu yönünde enükleasyonudur. Bunun için farklı yaklaşımlar bulunmakla birlikte en yaygın kabul gören yaklaşım 'trilober yaklaşım' olarak da adlandırılan median lobun ve her iki lateral lobların ayrı ayrı enükleasyonudur. Prostatik adenomlar, mukozal insizyon yapıldıktan ve prostat kapsülüne kadar derinleştirildikten sonra rezektoskop kullanılarak kapsülden künt diseksiyonla serbestlenir, mesane boynundan ayrılır ve mesane içerisine atılır. Bu diseksiyon sırasında adenomların enükleasyonunu zorlaştıran fibrotik lifler laser ile kesilir. Oluşacak küçük kanama odakları, görüntünün zayıflmasına

neden olmayacak şekilde biriktirilmeden koagüle edilmelidir.

Enükleasyon sırasında dikkat edilecek noktaların başında apikal diseksiyon gelir. Enükleasyona henüz başlamadan, eksternal sfinkterin prostatik adenomun apeksinden serbestlenmesinin, enükleasyon sırasında oluşacak traksiyon kuvvetinin sfinkteri etkilemesini önleyerek postoperatif inkontinans oranlarını düşürdüğü gösterilmiştir. Yine özellikle median lobu büyük olan ya da mesane içerisine indante olan hastalarda, enükleasyon sırasında üreter orifislerinin korunmasına özen gösterilmelidir.

HoLEP cerrahisinde ikinci aşama morselasyondur. Bir morselatör yardımıyla, mesane içerisine itilmiş olan prostatik adenom dokuları, parçalanarak dışarı çıkartılır. Bu işlemden heman önce iyi bir kanama kontrolü yapılması, mesanenin uygun dolulukta olması ve morselatörün bıçaklı uç kısmının mesane duvarından uzakta tutulması, morselatöre bağlı mesane ve üreter yaralanması ihtimalini azaltmak için yapılması gerekenlerdir.

HoLEP sonrası üretral kateter genellikle postoperatif 1. günde çıkartılarak hasta taburcu edilebilir.

HoLEP'i TUR-P ile kıyaslayan meta-analizler, Qmax ve IPSS açısından HoLEP'i ön plana çıkarmaktadır. Bununla birlikte AP ile kıyaslandığında, benzer fonksiyonel sonuçlar görülmektedir.

Komplikasyon oranlarını ve zorlukları kıyaslayan meta-analizlerde HoLEP; TUR-P'den daha kısa kateterizasyon ve hastanede kalış süresi, daha az kanama ve transfüzyon ihtiyacı ve daha uzun operasyon süresine sahip bulunmaktadır. Bununla birlikte erektil fonksiyonlar açısından benzer sonuçlar görülürken, retrograd ejakulasyon HoLEP hastalarında yaklaşık %75 civarındadır (TUR-P için %62).

2C- THULİUM LAZER PROSTAT ENÜKLEASYONU

Thu-YAG laser, sürekli enerji salınımı özelliği sayesinde daha keskin ve net bir insizyon kabiliyetine sahiptir. Prostatta rezeksiyon, vaporizasyon ve enükleasyon amaçlı kullanılabilir. Thulium Lazer Prostat Enükleasyonu (ThuLEP), cerrahi teknik olarak HoLEP ile benzer adımları içerir.

TUR-P ile kıyaslandığı meta-analizlerde, benzer fonksiyonel sonuçlara sahiptir. Bununla birlikte kanama, kateter süresi ve hastanede kalış süresi açısından, HoLEP'e benzer şekilde avantajlıdır.

HoLEP ile ThuLEP'i karşılaştıran az sayıda çalışma benzer fonksiyonel sonuç ve komplikasyon oranlarını gösterirken; enükleasyon süresi ve toplam operasyon süresi ThuLEP'de daha kısa bulunmuştur.

2D- DİĞER TRANSÜRETRAL ENÜKLEASYON TEKNİKLERİ

Endoskopik prostat enükleasyonu ayrıca bipolar / plazmakinetik (B-TUEP / PKEP), diode lazer (DiLEP) ya da KTP lazer kullanılarak da yapılabilmektedir.

B-TUEP ve DiLEP için fonksiyonel sonuçlar TUR-P ile kıyaslanabilir niteliktedir. Ancak güncel tedavi rehberleri tarafından prostat enükleasyonu için arka sıralarda önerilmektedirler.

Prostat enükleasyonunda KTP lazer kullanımının sonuçları ile ilgili, randomize kontrollü çalışmalara gereksinim devam etmektedir.

3-VAPORİZASYON YÖNTEMLERİ

3A- 'GREENLİHT' PROSTAT VAPORİZASYONU

'Potassium-Titanyl-Phosphate' (KTP) ve 'lithium triborate' (LBO) laserler, frekansları artırılmış ve dalga boyu düşürülmüş Nd:YAG lazer türevleridir. Gelişen enerji yoğunlukları sebebiyle Nd:YAG lazerden çok daha etkin vaporizasyona sebep olurlar. Ek olarak sahip oldukları dalga boyu sebebiyle hemoglobin tarafından absorbe olmaları, vaporizasyon hattının altında ince bir koagulasyon tabakası oluşturmalarını sağlar. Bu sebeplerle 'Fotoselektif Prostat Vaporizasyonu (PVP)' için en sık kullanılan lazerlerdir. Güncel tedavi klavuzlarında, 30-80 cc prostat hacimlerinde TUR-P'ye alternatif olarak ve özellikle antiagregan/antikoagülan tedavi alan hastalarda önerilmektedir.

Vaporizasyon için yandan ateşlemeli lazer fiberi prostatik adenoma yaklaştırılarak ateşlenir ve vaporizasyon ile doku defekti oluşturulur. Oluşan doku defektinin takip edilebilmesi için fiber ile ateşleme transvers eksende yapılmalıdır. Oluşan doku defekti bütün prostatik adenom dokusu boyunca prostat kapsülüne kadar derinleştirilerek tüm prostat dokusu vaporize edilir.

PVP sonrası üretral kateter aynı gün ya da genellikle postoperatif 1. günde çıkartılır.

PVP'yi TUR-P ile kıyaslayan meta-analizlerde, benzer fonksiyonel sonuçlar görülmektedir. Buna karşın özellikle büyük prostatlarda (>60 cc) HoLEP ile kıyaslandığında, Qmax ve PVR'de iyileşme HoLEP'de daha üstün bulunurken, PVP vakalarının yaklaşık 1/5'inde TUR-P'ye geçildiği saptanmaktadır.

PVP, postopertatif takip ve komplikasyon oranları açısından kıyaslandığında; TUR-P'den daha kısa kateterizasyon ve hastanede kalış süresi, daha az transfüzyon oranı ancak daha uzun operasyon süresine sahiptir.

3B- BİPOLAR PROSTAT VAPORİZASYONU

Plazmakinetik vaporizasyon olarak da adlandırılabilecek bu yöntemde, yükseltilmiş frekans sayesinde vaporize etme özelliği kazanan elektrik akımı, bipolar elektrotlar vasıtasıyla dokuya iletilir. Vaporizasyon için probun dokuya hafifçe temas etmesi gerekir. Vaporize bölgenin altında 2 mm'den ince bir koagülasyon hattı oluşturur.

Erken dönem fonksiyonel parametreler açısından TUR-P ile kıyaslanabilir sonuçlara sahiptir. Benzer şekilde postoperatif takip ve komplikasyon oranları TUR-P ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Üretral kateterizasyon süresi (ortalama 42.5 saat) ve hastanede kalış süresi TUR-P'den kısadır.

4-ABLASYON YÖNTEMLERİ

4A- AQUABLATION (AquaBeam)

Aquablasyon, yüksek hızlı serum fizyolojik solüsyonu akımı ile prostat parankiminin de ablasyonuna sebep olan bir hidro-diseksiyon yöntemidir. 80 cc altındaki prostat hacimlerinde TUR-P'a alternatif olan bu yöntemin erken dönem sonuçları umut vericidir.

İşlem için önce transrektal USG probu ve ardından da mesane boynuna kadar ilerletilmiş bir çalışma parçası robotik bir kol vasıtasıyla sabitlenir. Takiben TRUS görüntüsü yardımıyla, konsol üzerinde haritalama ve planlama yapılır. Salin akımının

ablasyon derinliği, bu planlama esnasında ayarlanabilir. Ardından mesane boynundan başlayıp apekse doğru, yapılan haritalamayı takip eden rezeksiyon işlemi başlatılır. İşlem sonrası kanama kontrolü için koter kullanımı ya da üretral kateteri traksiyona alarak prostatik lojun kompresyonu önerilir. Üretral kateter genellikle postoperatif 1. günde çıkartılır.

Yapılan çalışmalarda erken dönem fonksiyonel sonuçlar açısından TUR-P'ye benzer başarı göstermektedir. Bununla birlikte anejakulasyon oranının, TUR-P'den belirgin olarak daha düşük (%9 & %45) olduğu görülmektedir.

4B- PROSTATİK ARTER EMBOLİZASYONU

Prostatik Arter Embolizasyonu (PAE), genellikle femoral arter kullanılarak yapılan bir pelvik anjioragrafi ile prostatın arteryel kan akımının azaltılması işlemidir. Tek ya da iki taraflı uygulanabilir.

TUR-P ile kıyaslandığı meta-analizlerde, TUR-P kolunda anlamlı oranda daha iyi IPSS ve IPSS-QoL gelişimi, daha yüksek Qmax ve daha düşük PVR oranları izlenmektedir.

Teknik zorlukları, prostatın arteryel beslenmesinin yüksek anatomik varyasyon göstermesi, işlemin multidisipliner bir yaklaşım gerektirmesi, PAE'den fayda görebilecek uygun hasta profilinin net olmaması yaygın kullanımının önüne geçen sebeplerdir.

4C- SU BUHARI PROSTAT ABLASYONU-WAVE (REZUM)

REZUM sistemi, radyofrekans enerji ile su buharı şeklinde ısı üreterek prostatta ablasyona neden olan bir yöntemdir. Ayaktan hastalarda anestezi gereksinimi olmaksızın ya da rejyonel anestezi ile uygulanabilir.

Teknik olarak 30° optik ve enerjiyi ileten iğneyi barındıran bir transrektal aparat yardımıyla, prostatın büyüklüğüne göre genellikle her iki lateral loblara 1-3 ve median loba 1-2 enjeksiyon uygun mesafe ile ve 9'ar saniye boyunca uygulanır. İşlem sonrası oluşacak ödem nedeniyle üretral kateterin 2-5 gün kalması önerilir.

Prostat hacmindeki ortalama küçülmenin 6. ayda %30 civarında olduğu belirtilmektedir. 4 yıllık sonuçların yayınlandığı bir çalışmada; AÜSS'de belirgin düzelmenin ilk 3 ayda başladığı, IPSS'de %52, QoL'da %43 düzelmenin ve Qmax değerinde %50 artışın 4 yıllık takipte stabil seyrettiği belirtilmiştir. Seksüel fonksiyonlar üzerine olumsuz bir etki görülmezken, 4 yıllık süre sonunda tekrar cerrahi gereksinimi %4.4 olarak bildirilmiştir.

5-DİĞER ALTERNATİFLER

5A- PROSTATİK ÜRETRAL LİFT

Prostatik Üretral Lift (PUL), sistoskopi eşliğinde prostatın lateral loblarının kalıcı sütür benzeri implantlarla komprese edilerek, prostatik üretral boşluğun genişlemesini sağlayan bir tekniktir. Özellikle 70 cc altında olan prostatlarda ve ejakulasyon fonksiyonu korunmak istendiğinde önerilir.

En belirgin avantajları; ablatif bir teknik olmamasından dolayı lokal irritatif semptomların daha az görülmesi, cinsel fonksiyonları etkilememesi, mesane boynu kontraktürü gibi problemlere sebep olmaması ve lokal anestezi ile ayaktan hastalara uygulanabilir olmasıdır.

IPSS'de %39-52 düzelme, Qmax'da %32-59 artış ve QoL'da %48-53 iyileşme sağlar. Bu etkilerin 5 yıllık takiplerde devam ettiği ve bu süre içerisinde tekrar cerrahi girişim oranının %13.6 olduğu bildirilmektedir. TUR-P ile kıyaslandığında, IPSS gelişimi ve Qmax artışı açısından TUR-P'nin daha üstün olduğu ancak TUR-P kolunda %40 izlenen retrograd ejakulasyona karşın PUL kolunda retrograd ejakulasyon olmadığı görülmektedir.

Postoperatif hematüri (%16-63), dizüri (%25-58), pelvik ağrı (%5-17), urgency (%7-10) en sık komplikasyonlarıdır. Semptomların çoğu ilk ay içerisinde düzelmektedir.

5B- İNTRAPROSTATİK ENJEKSİYONLAR

İntraprostatik enjeksiyonlar, USG yardımıyla transrektal olarak ya da sistoskop eşliğinde yapılabilir. Günümüze dek birçok ajan bu amaçla denenmiş ancak klinik kullanıma girecek derecede başarı sağlanamamıştır. Yakın zamanda üzerinde en çok durulan ajan 'Botulinum Toksin tip-A'dır fakat yapılan meta-analizlerde plasebodan belirgin bir üstünlüğü bulunamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Das AK, Teplitsky S, Humphreys MR. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP): a review and update. Can J Urol. 2019 Aug;26(4 Suppl 1):13-19.
2. Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Obstruction: An Update. Eur Urol. 2015 Jun;67(6):1066-1096.
3. Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? BJU Int. 1999 Feb;83(3):227-237.
4. Borboroglu PG, Kane CJ, Ward JF, Roberts JL, Sands JP. Immediate and postoperative complications of transurethral prostatectomy in the 1990s. J Urol. 1999 Oct;162(4):1307-1310.
5. Mayer EK, Kroeze SG, Chopra S, Bottle A, Patel A. Examining the 'gold standard': a comparative critical analysis of three consecutive decades of monopolar transurethral resection of the prostate (TURP) outcomes. BJU Int. 2012 Dec;110(11):1595-1601.
6. Pavone C, Abbadessa D, Scaduto G, et al. Sexual dysfunctions after transurethral resection of the prostate (TURP): evidence from a retrospective study on 264 patients. Arch Ital Urol Androl. 2015 Mar 31;87(1):8-13.
7. Mamoulakis C, Ubbink DT, de la Rosette JJ. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Urol. 2009 Nov;56(5):798-809.
8. Deng Z, Sun M, Zhu Y, et al. Thulium laser VapoResection of the prostate versus traditional transurethral resection of the prostate or transurethral plasmakinetic resection of prostate for benign prostatic obstruction: a systematic review and meta-analysis. World J Urol. 2018 Sep;36(9):1355-1364.
9. Lan Y, Wu W, Liu L, et al. Thulium (Tm:YAG) laser vaporesection of prostate and bipolar transurethral resection of prostate in patients with benign prostate hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. Lasers Med Sci. 2018 Sep;33(7):1411-1421.
10. Cui D, Sun F, Zhuo J, et al. A randomized trial comparing thulium laser resection to standard transurethral resection of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: four-year follow-up results. World J Urol. 2014 Jun;32(3):683-689.
11. Tkocz M, Prajsner A. Comparison of long-term results of transurethral incision of the prostate with transurethral resection of the prostate, in patients with benign prostatic hypertrophy. Neurourol Urodyn. 2002;21(2):112-116.
12. Moschovas MC, Timóteo F, Lins L, de Castro Neves O, Seetharam Bhat KR, Patel VR. Robotic surgery techniques to approach benign prostatic hyperplasia disease: A comprehensive literature review and the state of art. Asian J Urol. 2021 Jan;8(1):81-88.
13. 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 Aug;64(2):306-310.
14. Kupelian V, Wei JT, O'Leary MP, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. Arch Intern Med. 2006 Nov 27;166(21):2381-2387.

15. Li M, Qiu J, Hou Q, et al. Endoscopic enucleation versus open prostatectomy for treating large benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2015 Mar 31;10(3):e0121265.
16. Lin Y, Wu X, Xu A, et al. Transurethral enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. World J Urol. 2016 Sep;34(9):1207-1219.
17. Eredics K, Wachabauer D, Röthlin F, Madersbacher S, Schauer I. Reoperation Rates and Mortality After Transurethral and Open Prostatectomy in a Long-term Nationwide Analysis: Have We Improved Over a Decade? Urology. 2018 Aug;118:152-157.
18. Yılmaz S, Yalçın S, Yılmaz M, et al. Comparison of outcomes of Holmium enucleation of the prostate for small- and moderate-sized prostates. Andrologia. 2021 Apr;53(3):e13970.
19. Gazel E, Kaya E, Yalcin S, Aybal HÇ, Aydogan TB, Tunc L. Comparison of the Efficacy of Holmium Laser Enucleation of the Prostate in Treating Prostate Volumes of ≤80 and > 80 mL. Urol Int. 2019;102(3):306-310.
20. Tunc L, Yalcin S, Kaya E, et al. The "Omega Sign": a novel HoLEP technique that improves continence outcomes after enucleation. World J Urol. 2021 Jan;39(1):135-141.
21. Zhang X, Shen P, He Q, et al. Different lasers in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a network meta-analysis. Sci Rep. 2016 Mar 24;6:23503.
22. Zhang Y, Yuan P, Ma D, et al. Efficacy and safety of enucleation vs. resection of prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2019 Dec;22(4):493-508.
23. 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 May;27(5):604-611.
24. Kaya E, Yılmaz S, Açıkgöz O, et al. Laser enucleation for prostates larger than 100 mL: Comparison of HoLEP and ThuLEP. Andrologia. 2021 May 24:e14125.
25. Elmansy H, Baazeem A, Kotb A, et al. Holmium laser enucleation versus photoselective vaporization for prostatic adenoma greater than 60 ml: preliminary results of a prospective, randomized clinical trial. J Urol. 2012 Jul;188(1):216-221.
26. Wroclawski ML, Carneiro A, Amarante RD, et al. 'Button type' bipolar plasma vaporisation of the prostate compared with standard transurethral resection: a systematic review and meta-analysis of short-term outcome studies. BJU Int. 2016 Apr;117(4):662-668.
27. Kasivisvanathan V, Hussain M. Aquablation versus transurethral resection of the prostate: 1 year United States - cohort outcomes. Can J Urol. 2018 Jun;25(3):9317-9322.
28. Zumstein V, Betschart P, Vetterlein MW, et al. Prostatic Artery Embolization versus Standard Surgical Treatment for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus. 2019 Nov;5(6):1091-1100.
29. Mynderse LA, Hanson D, Robb RA, et al. Rezūm System Water Vapor Treatment for Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia: Validation of Convective Thermal Energy Transfer and Characterization With Magnetic Resonance Imaging and 3-Dimensional Renderings. Urology. 2015 Jul;86(1):122-127.
30. McVary KT, Rogers T, Roehrborn CG. Rezūm Water Vapor Thermal Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results From Randomized Controlled Study. Urology. 2019 Apr;126:171-179.
31. Gratzke C, Barber N, Speakman MJ, et al. Prostatic urethral lift vs transurethral resection of the prostate: 2-year results of the BPH6 prospective, multicentre, randomized study. BJU Int. 2017 May;119(5):767-775.
32. Roehrborn CG, Gange SN, Shore ND, et al. The prostatic urethral lift for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with prostate enlargement due to benign prostatic hyperplasia: the L.I.F.T. Study. J Urol. 2013 Dec;190(6):2161-2167.
33. Shim SR, Cho YJ, Shin IS, Kim JH. Efficacy and safety of botulinum toxin injection for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol. 2016 Jan;48(1):19-30.

KISIM 6

ÜROONKOLOJİ

Mesane Tümörleri: Tanı, Sınıflandırma

Serdar ARISAN

44 Bölüm

1. GİRİŞ

Küresel kanser yükünü saptamaya yönelik araştırmaları ile öne çıkan Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), güncellenmiş tahminlerini yayınladığı GLOBOCAN 2020 raporunda, mesane kanserinin dünya çapında en sık teşhis edilen 10. kanser tipi olduğunu belirtmiştir. 2020 yılında dünya genelinde 573.000 bin yeni mesane kanseri teşhisi konulabileceğini tahmin etmektedir. Bu rakam tüm öngörülen yeni kanser vakalarının %4.4'ünü oluşturmakta olup erkeklerde en sık teşhis edilen 6., kadınlarda ise 17. kanser tipini teşkil etmektedir.

Mesane kanserine erkek cinsiyette 3 kat daha sık rastlanmakta olup, insidans yaşla birlikte artma eğilimindedir. Güncel 5 yıllık yaygınlık tahminleri 1.720.625 kişinin (tüm cinsiyetler için) tanıdan sonra beş yıl içinde mesane kanseri ile yaşamakta olduğuna işaret etmektedir. Beyaz ırkta mesane kanseri diğer etnik kökenlere göre daha yüksek olsa da, Afro-amerikanlarda hastalığa özgü sağkalım oranlarının genel olarak daha kötü olduğu raporlanmıştır.

2. BELİRTİ VE BULGULAR

Mesane tümörü hastalarının çoğunluğunda (%85) ilk belirti ağrısız makroskopik hematüridir. Mikroskobik hematüri ise hastaların neredeyse tamamında görülür. Mikroskobik hematüri, idrar sedimentinde 40X büyütmede ≥ 3 eritrosit tespiti olarak tanımlanmaktadır. Sağlıklı bireylerde de %6 civarında mikroskobik hematüri görülebilirken, %20'sinde ürolojik malignite, %12'sinde mesane kanseri tespit edilebilir. Mesane tümörü saptanma ihtimali makroskopik hematürilerde %10-20, mikroskobik hematürilerde ise %2-5 olarak raporlanmıştır.

Mesane tümörlü hastalarda mikroskobik hematüri bir belirti değil bir bulgudur. %6 civarında sağlıklı bireylerde de görülebilir. Mikroskopik hematüri saptanan hastalar ayrıntılı bir öykü ve ürolojik fizik muayene ile değerlendirilmelidir. Öyküünün önemli yönleri arasında yaş, cinsiyet, ürolojik hastalık öyküsü, irritatif üriner semptomlar ve genel sağlık durumu yer almalıdır. Sigara içiciliği, ailede ürolojik kanser

Tablo 1. Amerikan Üroloji Derneği (AUA) Ürotelyal Kanser Risk Faktörleri

AUA Mikrohematüri Risk Sınıflandırma Sistemine Dahil Edilen Risk Faktörleri	Ek Ürotelyal Kanser Risk Faktörleri
İleri yaş Erkek cinsiyet Sigara kullanımı Mikroskopik hematüri derecesi Mikroskopik hematüri devamlılığı Makroskopik hematüri öyküsü	İrritatif idrar yolu semptomları Önceki pelvik radyasyon tedavisi Önceki siklofosfamid/ifosfamid kemoterapisi Ailede ürotelyal kanser veya Lynch Sendromu öyküsü Benzen kimyasallarına veya aromatik aminlere (örneğin kauçuk, petro kimyasallar, boyalar) mesleki maruziyetler İdrar yolunda kronik kalıcı yabancı cisim

öyküsü varlığı, çevresel/mesleki maruziyetler gibi ürotelyal kanser için risk faktörleri varlığı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir **(Tablo 1)**.

Prostat büyümesi, böbrek taşı, üretral darlıklar, divertiküller, travmaya maruz kalma veya yakın zamanda ürolojik prosedürler/kateterizasyon gibi başka birçok ürolojik hastalık/girişim mikroskopik hematürinin ayırıcı tanısında önemlidir.

Mikroskopik hematürinin değerlendirildiği 1049 vakanın bulunduğu çalışma grubunda %1.1 oranında üst sistem ürotelyal tümör, renal kitle ve mesane tümörü gibi ürolojik bir malign hastalık saptanabilmiştir. Bu hastaların 620'sinde hiçbir sebep bulunamazken grubun geri kalanında taş ve üretra darlığı başta olmak üzere benign prosttat hiperplazisi (BPH), böbrek kistleri gibi malign olmayan ürolojik hastalıklar tanımlanmıştır. Kadın hastalarda mikroskopik hematüri ile ilgili değerlendirmeye ek olarak jinekolojik kanamalar menstrual durum ve jinekolojik öykü de dikkate alınmalıdır.

Hematüri saptanan hasta gruplarında çeşitli risk sınıflandırma modelleri tanımlanmıştır. Bu modellerden biri 4414 kişinin değerlendirildiği Hematüri Risk Endeksidir (HRI). Bu modelde yer alan risk faktörleri içerisinde, makroskopik hematüri öyküsü, ≥50 yaş, sigara içiciliği, erkek cinsiyetinde olmak ve idrar analizde yüksek büyütmeli alanda 25 ten fazla eritrosit görülmesi yer almaktadır. Bir diğer model ise Hematüri Kanser Risk Skorudur (HCRS). 3539 hastanın yer aldığı ve çok değişkenli analize dayalı olarak geliştirilen bu model, 656 hastadan oluşan başka bir hasta grubunda da doğrulanmıştır. Yaş, cinsiyet, hematüri tipi ve sigara içme öyküsü, malign hastalık riski bağımsız değişkenler olarak tanımlanmıştır. Son olarak hastaların risk durumu, EAU risk grubu hesaplayıcısı kullanılarak da belirlenebilmektedir (www.nmibc.net). Benzer şekilde AUA mikroskobik hematüri risk sınıflandırma sistemine göre hastaların, düşük, orta veya yüksek riskli olarak değerlendirilmesi mümkündür **(Tablo 2)**.

Mesane kanserli hastalarda görülebilen şikâyetlerden biri de ağrıdır. Ağrı genellikle metastatik veya lokal ilerlemiş hastalıkla ilgilidir ve primer tümörün yerleşim yerine, yaygınlığına, obstrüksiyon yapıp yap-

Tablo 2. AUA Mikroskopik hematüri Risk Sınıflandırma Sistemi

Düşük Risk (hasta tüm kriterleri karşılıyor)	Orta Risk (hastalar bu kriterlerden herhangi birini karşılar)	Yüksek Risk (hastalar bu kriterlerden herhangi birini karşılıyor)
Kadın yaşı <50 yıl; Erkekler <40 yaş Hiç sigara içmeyen veya <10 paket yılı Tek bir idrar tahlilinde 3-10 eritrosit/yüksek büyütme alanında Ürotelyal kanser için risk faktörü yok	50-59 yaş arası kadınlar; 40-59 yaş arası erkekler 10-30 paket yıl Tek bir idrar tahlilinde 11-25 RBC/HPF Önceden değerlendirme yapılmayan düşük riskli hasta ve tekrar idrar analizinde 3-10 eritrosit/yüksek büyütme alanında Ürotelyal kanser için ek Risk faktörleri	≥60 yaş kadın veya erkek >30 paket yılı >25 eritrosit/yüksek büyütme alanında tek idrar tahlilinde Makroskopik hematüri öyküsü

madığına bağlı olarak farklılık gösterebilir. Tümörün mesane dışına çıkarak perivezikal alanda yaptığı invazyon, ağrıya neden olabilir. Büyük ve mesane boynuna yakın tümör veya sıklıkla hematüri sonucu mesanede oluşan pıhtı oluşumu, idrar retansiyonuna neden olabilir.

İdrar yaparken yanma, sık idrar hissi gibi irritatif işeme semptomları da hastaların %20 kadarında bulunabilir. Bu şikâyetler özellikle karsinoma *in situ* varlığında sıktır. Ayrıca tümör dokusunun obstrüksiyonuna bağlı gelişebilen obstruktif semptomlar (hidronefroz, yan ağrısı) ilerlemiş vakalarda metastazlara bağlı kemik ağrıları, kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık, anemi gibi sistemik bulgular da mesane tümörlerinde saptanabilen bulgular arasında sayılmalıdır.

2.1. Mikroskobik Hematüri Yönetimi

Mikroskopik hematürisi olan ve düşük riskli olarak değerlendirilen hastaların takibinde, ilk altı ay içinde idrar tahlilini tekrarlamak veya sistoskopi/renal ultrason gibi ileri tetkiklere yönelmek seçenekleri ile arasında karar vermek gerekir. Düşük risk grubunda olan hastalar için gerçekleştirilen tekrar idrar analizinde, mikroskobik hematüri yine saptanır ise başlangıçta sistoskopi veya üst sistem görüntüleme tercih edilmeyen düşük riskli hastalar, artık orta veya yüksek riskli olarak yeniden sınıflandırılmalıdır. Bu tür hastalarda sistoskopi ve üst sistem görüntülemesi bu risk sınıflamasına yönelik önerilere göre gerçekleştirmelidir.

Orta riskli olarak sınıflandırılan ve mikroskopik hematürisi olan hastalarda, sistoskopi ve renal ultrason yapılmalıdır. Benzer şekilde yüksek riskli olarak sınıflandırılan ve mikroskobik hematürisi olan hastalarda sistoskopi ve üst üriner sistem görüntülemesi de önerilmektedir. Yüksek riskli hastalarda için herhangi bir kontraendikasyon yoksa bilgisayarlı tomografi (BT) ürografi tercih edilmelidir. Kontrendikasyonlar varsa manyetik rezonans (MR) ürografi tercih edilebilir. Hem çok fazlı BT ürografi hem de MR ürografi için kontraendikasyon var-

sa, kontrastsız aksiyal görüntüleme veya renal ultrason ile birlikte retrograd pyelografi de önerilebilir. Mikroskopik hematüri nedeniyle mesaneyi değerlendirmek için yapılan sistoskopilerde beyaz ışık sistoskopi tercih edilmelidir. Persistan veya tekrarlayan mikroskopik hematürisi olan hastalarda üriner ultrason yapılmalı, ultrasonda da patoloji saptanmaz ise üriner sistemin ileri tetkiki endikedir. Bu durumda ailesinde renal hücreli karsinom öyküsü veya bilinen bir genetik renal tümör sendromu olan ve mikroskopik hematüri saptanan hastalarda, risk kategorisi ne olursa olsun üst sistemin görüntülemesi, detaylı inceleme ve takip önem arz etmektedir.

3. FİZİK MUAYENE

Fizik muayene mesane kanserli hastalarda fazla yol gösterici olmasa da odaklanılmış sistemik bir ürolojik muayene zorunludur. Kasa invaze olmayan mesane tümörleri fizik muayene ile ortaya konamaz. Anestezi altında yapılan bimanuel muayene ile hastalığın çevre dokulara yayılımı hakkında fikir edinilebilir. Rektal tuşe ile hastalığın mesane boynu ve prostat yayılımı hakkında bilgi edinilebilir.

4. GÖRÜNTÜLEME

4.1. Bilgisayarlı Tomografi Ürografi ve İntravenöz Ürografi

Bilgisayarlı tomografi, özellikle BT ürografi, ürotelyal malignitelerin teşhisi, lokalizasyonu ve lokal bölgesel evrelemedeki yüksek doğruluk oranına rağmen rutin teşhis ve tarama için kullanılmamaktadır. Üriner sistemin kontrast ile dolan lümenlerinde dolum defektleri olarak kitlesel lezyonlar tespit edilebilir. Kılavuzlarda trigon yerleşimli, multipl yüksek dereceli tümör saptanan hastalarda, sistoskopide tümör saptanamayan ancak pozitif sitolojisi olan, kas invaze hastalarda kullanılması önerilmektedir. Ayrıca sebebi saptanamayan mikroskopik hematürilerin araştırılmasında değerli bir yöntemdir. BT mevcut değilse intravenöz ürografi (IVU) de bir alternatif olabilir ancak BT ürografi, özellikle kas invazif tümörler ve üst üriner sistem tümörlerinde lenf düğümleri ve komşu organları da değerlendirmeyi mümkün kıldığından daha fazla bilgi sağlamaktadır. Kullanılan iyotlu kontrast maddelere karşı gelişebilecek anafilaksi ve alerjik reaksiyonlar ile böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekliliği de akılda tutulmalıdır.

4.2. Ultrason

Ultrason (US), MRI ve pozitron emisyon tomografisi (PET/BT) gibi gelişmiş görüntüleme modalitelerine göre yaygın olarak bulunan, düşük maliyetli ve non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Mesanede duvar kalınlığı değişikliklerinin saptanmasına, intraluminal kitlelerin görüntülenmesine, renal kist, kitle, parankim kalınlıkları ve ekojenitesi ile hidronefrozun saptanmasına izin verir ancak hematüri tetkikinde tek başına yeterli değildir. Üst üriner sistem tümör varlığını saptamada BT ürografi yerini alamaz. Ayrıca tetkik kalitesinin barsak gazları varlığından etkilenebileceği ve operatör bağımlı bir tetkik olduğu akıldan çıkarmamalıdır. Mesane doluyken yapılması lümen içi patolojileri ve mesane duvar ka-

lınlığını doğru değerlendirmede önem arz eder.

4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yumuşak dokular için detaylı bilgi sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Genel olarak lokal evrelemede BT'den bir miktar daha üstün olduğu rapor edilmektedir. Hastaları radyasyon maruziyetinden koruması ile ön plana çıkmaktadır. Ancak gadolinyum bazlı kontrast ajanların neden olduğu ölümcül seyredebilen sistemik nefroloskleroz vakalarının rapor edildiği unutulmamalıdır. Non-iyonik bir kontrast madde olan gadolinyum özellikle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda artmış risk nedeni ile kullanılmamalıdır. MRI için kontrast madde kullanımında sıklıkla seçilen gadolinyum bazlı kontrast ajanlar (GBKA) gibi maddeler yüksek güvenlik özelliği taşımakla beraber sık bir şekilde görülmese de grup I GBKA, hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonları ve nefrojenik sistemik fibroza neden olabilmektedir. Makro-siklik ajanlar ve lineer ajanlardan gadobenat dimeglumin gibi grup II GBKA'ların neden olduğu nefroskleroz vakaları, standart tanısal dozlar kullanıldığında nadirdir veya yoktur.

Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRI), çok daha iyi anatomik görselleştirme sağlayarak, evreleme hatalarını azaltma fırsatı sunan ve önemli teknik avantajları bulunan bir görüntüleme yöntemidir. mpMRI'ın mesane kanseri tanı ve evrelemesindeki rolünün henüz tam olarak belirlenememesine rağmen, tedavi yanıtını izlemek için umut verici ön sonuçlara sahiptir. Ancak bu bulguların geniş vaka sayılarına sahip çalışmalar ile desteklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Dinamik kontrastlı MRI mesane dokusunun diğer komşu dokulardan ayrımı ve rezeksiyon veya biyopsi sonrası dokunun aktif durumunun incelenmesine olanak sağlayarak ön plana çıkmaktadır. Kasa invaziv tümörlerde tedaviye cevabının izlenmesine yönelik olarak difüzyon ağırlıklı MRI ve dinamik kontrastlı MRI öne çıkmaktadır.

Potansiyel vadetmekle beraber mpMRI için mevcut zorluklar (veri toplama ve analizinin standardizasyonu, doğrulama ve klinik deneylerde ileriye dönük testler gibi) göz önüne alındığında rutin kullanım potansiyeli sınırlıdır. Bu durumu iyileştirmek için Vezikal Görüntüleme-Raporlama Veri Sistemi (VI-RADS) prostat kanseri hastalarında uygulanan PI-RADS gibi mesane kanser şüpheli vaka değerlendirilmesinde mpMRI için yapılandırılmış raporlama kriter sistemi olarak 2018'de Avrupa Üroloji Derneği tarafından mpMRI dayalı mesane lezyonuna sistematik bir yaklaşım olarak önerildi. Güncel araştırmalara ve meta-analiz verilerine göre mesane tümörünün primer transüretral rezeksiyonu (TUR-MT) öncesi ≥3 olan bir VI-RADS skoru, patolojide kasa invaziv mesane kanserini 0.94 kümülatif tanısal doğrulukla saptanmaktadır (%95 güven aralığı [GA] 0,91-0,95). Ek olarak, VI-RADS skoru, bölgesel evreleme sağlamak ve organa sınırlı ve lokal invaziv hastalık olasılığını tahmin etmek için tasarlanmıştır. Sonuç olarak, makroskopik hematüri ile başvuru anında VI-RADS uygulanması, elektif prosedürleri azaltmakla

beraber T ve N evrelemesine yardımcı olma potansiyelindedir.

4.4. Lenf Nodlarının ve Uzak Metastazların Görüntülenmesi

Lenf nodu tutulumunun belirteci olarak sadece büyüklük kabul edildiğinden hem BT hem de MRI tetkikleri ile normal boyutta olabilecek lenf nodu invazyonlarının saptanması mümkün değildir. Boyutu değişmeyen lenf nodlarına da metastatik mesane kanseri yayılım potansiyelinin mevcut olması nedeni ile BT veya bir diğer seçenek olan MRI ile lenf nodu metastazlarının değerlendirilebilmesi sınırlıdır. Boyutlar konusunda önerilen eşik değerler şüpheli anormal pelvik lenf düğümleri için ≥8 mm ve abdominal lenf düğümleri için ≥10 mm'dir. Boyuta ek olarak normal tümörlerde görülen yağlı hilus nedeni ile böbrek şeklinde gözüken normal lenf nodlarının, metastatik bir durumla daha yuvarlak ve düzensiz bir görünüme sahip olabileceği ifade edilmiştir. İnternal nod yapısında merkezi kısmında görülen zayıflama da metastaz nedeni ile meydana gelebilecek nekroz ile ilişkili olarak bir başka belirteç olarak düşünülmektedir.

Pozitron emisyon tomografisi, mesane kanseri hastalarında metastatik lenf nodlarının saptanmasında potansiyel vadeden yaklaşımlardan birisidir. Mesane kanseri evrelemesi için artan sayıda olumlu literatür verisi ile birlikte verilen 18-Floro-deoksiglukoz (FDG) lokal evrelemede sınırlı yarar sağlar. Aynı zamanda PET/BT, teknik çözünürlükteki sınırlamalar nedeniyle, 5 mm altındaki metastatik lenf düğümlerininin tespitinde düşük doğruluk payına sahiptir. Ayrıca, metastatik hastalık barındırmayan lenf düğümlerinde (yani reaktif veya inflamatuvar lenf düğümleri) artmış radyonüklid alımı da yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. Bu bulgular nodal tutulumun tespitinde PET/BT'nin rutin kullanımını desteklememektedir.

Kasa invaze mesane tümörlerinin tedavi öncesi uzak metastaz değerlendirmesi mutlak yapılmalıdır. Yayılımın sık görüldüğü akciğer ve karaciğer tüm batın BT ve/veya MRI ile tetkik edilmelidir. Beyin ve kemik invazyonu daha nadir görüldüğünden rutin radyonüklid inceleme önerilmez. Spesifik semptomları olan hastalarda kranium MR ve/veya tüm vücut kemik sintigrafisi önerilmektedir.

5. İDRAR SİTOLOJİSİ

İdrar sitolojisi idrar ve mesane yıkama örneklerinden elde edilen dökülen hücrelerin incelenmesi ile gerçekleştirilir. Uygun idrar örneklerinin toplaması ve analizi, kalite yetkinliğine bağımlılık gösterse de yüksek dereceli tümörlerde eksfoliye olmuş kanser hücrelerinin yakalanma hassasiyeti %84'tür. Bu oran düşük grade tümörlerde ise %16'lara kadar düşer. CIS varlığında bu hassasiyet %28–100'dür. Bu nedenle negatif sonuç, düşük grade tümör varlığını ekarte ettirmez. Sitoloji, özellikle yüksek grade tümörlü hastalarda sistoskopiye ek olarak yararlıdır. Pozitif idrar sitolojisi, idrar yolunun herhangi bir yerinde ürotelyal tümör varlığına işaret eder. İnceleme her zaman taze idrarda yapılmalıdır, ancak sabah idrarında sitoliz görüleceğinden uygun değildir. İdrar yolu enfeksiyonları, taşlar veya

intravezikal instilasyonlar değerlendirmeyi engelleyebilir. Deneyimli ellerde özgüllük %90'ı aşabilmektedir. TUR-MT ve sistektomi sonrasında idrar sitolojisi, nüksü izlemek için kullanılabilir. Ancak üriner diversiyon sonrasında sınırlı yetkinliğe sahiptir.

Paris Çalışma Grubu 2016 yılında üriner sitoloji raporlama sistemini standardize edebilmek için tanı kategorilerini yeniden tanımlayan bir standart yayınlandı. Buna göre idrar örneklerinin yeterliliği (yeterlilik) değerlendirilmektedir. Ayrıca yüksek dereceli ürotelyal karsinom için negatif (negatif); atipik ürotelyal hücreler için AUC, yüksek dereceli ürotelyal karsinom için şüpheli (Şüpheli), yüksek dereceli ürotelyal karsinom (HGUC), düşük dereceli ürotelyal neoplazi (LGUN) şeklinde ifadeler kullanılmaktadır.

6. İDRARDA MOLEKÜLER BELİRTEÇLER

Mesane kanserinin etiyolojisi bilinmemekle birlikte, çevresel kanserojenlere maruz kalma ile birlikte (örneğin tütün dumanı), bireysel genetik mirasımızdan gelen neoplaziye yatkınlık ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Mesane kanserine genetik yatkınlık, N-asetil transferaz ve/veya GSTM1'den yoksun genotip gibi kanserojen metabolizmasında yer alan genlerin ekspresyonu ile ilişkilendirilmektedir. Bu amaçla tasarlanan insan genomu ile mesane tümörlü hastalarda sık saptanan polimorfizm ve mutasyonları ilişkilendirmeye ilişkin çalışmalar, genetik yatkınlığa neden olan yolakları açıklayabilecektir. Buna bir örnek olarak böbreklerde idrarı konsantre etme ile ilişkili üre taşıyıcı gen SLC14A ve kanserojenlerin ürotelyal yüzeylere temasını farklılaştıran varyasyonlara sahip bireylerde mesane kanseri riskini artırabilen genetik dizi varyantları gösterilmiştir. Histopatolojik incelemelere eşdeğer likit biyopsi araçları, idrar örneklerinde malign durumu belirleyen biyobelirteçlerin bulunması ve nihayetinde gittikçe önemini arttıran kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları şeklinde araştırmalara konu olmaktadır.

İdrar biyobelirteçleri, idrarın ürotelyal tümör hücreleri ile doğrudan teması ve numune toplama kolaylığı nedeniyle özellikle ilgi çekmektedir. Mesane tümörler için Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan bazı testler şunlardır **(Tablo 3)**;

NMP22: Nükleer matris proteini 22 (NMP22) idrar biyobelirteçlerinden birisidir. NMP22 mesane kanseri ELİZA Testi ve NMP22 BladderCheck yerinde hızlı test sistemleri FDA tarafından onaylanmıştır. Ancak bu testler düşük hassasiyet oranlarına sahip olmaları nedeni ile sınırlı etkiye sahiptir. Farklı meta analizlerde göre mesane kanseri tespitinde NMP22'nin genel duyarlılığının ve özgüllüğünün sırasıyla %52-59 ve %87-89 olduğu gösterilmiştir.

BTA: İyi çalışılmış bir başka idrar biyobelirteç, insan komplementer faktör H ile ilişkili protein (hCFHrp) olarak da bilinen mesane tümörü antijenidir (BTA). BTA tespiti için FDA onaylı iki test olan BTA STAT ve BTA TRAK, benzeri şekilde duyarlılık ve hassasiyet yönünden kısmen sınırlı etkiye sahip olup ayrıca kanda kompleman faktör H'nin yüksek mevcudiyeti nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedirler.

ImmunoCyt testi: Karsinoembriyonik antijenin (CEA) glikozile edilmiş formunu

Tablo 3. AUA tarafından derlenen ve Yaygın Olarak Kullanılan ve FDA Onaylı İdrar Belirteçlerinin Performans Özellikleri

İşaretleyici	Duyarlılık	Özgüllük	Konum olasılık oranı (%95 GA)	Negatif olasılık oranı (%95 GA)
NMP22® kantitatif Genel Tanı Survelyans	 %69 %67 %61	 %77 %84 %71	3,05 (2,28-4,10)	0,40 (0,32-0,50)
NMP22® kalitatif Genel Teşhis Survelyans	 %58 % 47 % 70	 %88 % 93 % 83	4.89 (3.23-7.40)	0.48 (0.33-0.71)
BTA® kantitatif Genel Tanı Survelyans	 %65 % 76 % 58	 %74 % 53 % 79	2.52 (1.86-3.41)	0.47 (0.37-0.61)
BTA® kalitatif Genel Teşhis Survelyans	 %64 % 76 % 60	 %77 % 78 % 76	2.80 (2.31-3.39)	0.47 (0.30-0.55)
UroVysion® FISH Genel Tanı Survelyans	 %63 % 73 % 55	 %87 % 95 % 80	5.02 (2.93-8.60)	0.42 (0.30-0.59)
ImmunoCyt™ Genel Tanı Survelyans	 %78 % 85 % 75	 %78 % 83 % 76	3.49 (2.82-4.32)	0.29 (0.20-0.41)
Cxbladder™	%82	%85	5,53 (4,28-7,15)	0.21 (0.13-0.36)
Cxbladder Monitor ™ *	%93			

*Hassasiyet dışında ek veriler bildirilmemiştir

ve malign ve idrarda döküntü halinde bulunan ürotelyal hücrelerde spesifik olarak bulunan iki müsini (LDQ10 ve M344) ölçen üçlü bir immünofloresan monoklonal antikor testidir. ImmunoCyt'in %74-87'lik bir duyarlılığa ve %62-78'lik özgüllüğe sahip olduğu, %26-67'lik bir pozitif prediktif değere (PPV) ve %91-96'lık bir negatif prediktif değere (NPV) sahip olduğu bildirilmektedir. Enfeksiyon ve inflamasyona bağlı yanlış pozitifler [örn. basil Calmette–Guérin (BCG) tedavisini takiben] kitin özgüllüğünü etkilemektedir. ImmunoCyt kiti, düşük dereceli tümörler için yaklaşık %80 duyarlılığa ve yüksek dereceli tümörler için neredeyse %100 duyarlılığa sahip olduğundan, bir gözetim aracı olarak idrar sitolojisi ile birleştirilebilir niteliklerde olduğu raporlanmıştır.

UroVysion Floresan in situ Hibridizasyon (FISH): UroVysion FISH testi, floresan problar kullanarak dört spesifik kromozomun değiştirilmiş kopya sayılarını veya kromozom 9p bölgelerinin kaybını özel-

likle kromozom 3, 7 ve 17 için ve 9p21 lokus için anöploidi tespit eder. UroVysion FISH'in uygulamasındaki zorluklar arasında karmaşık bir test olması, testi uygulayabilecek bir sitopatoloğa gereksinim, yüksek yanlış pozitiflik oranı ve anormal hücreleri değerlendirme kriterleri üzerinde fikir birliği olmaması yer almaktadır.

Tablo 3'te yer alan bir diğer test, kasa invaziv olmayan mesane kanseri hastalarının takibinde yeni üriner biyobelirteçten biri olan CxBladder Monitor'dür. Takipde 763 kasa invaziv olmayan mesane kanseri hastasından oluşan bir kohortta, CxBladder Monitor'ün nüks eden vakalar için %93 duyarlılığa ve %97 negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak, test özgüllüğü bildirilmemiştir.

7. SİSTOSKOPİ

Sistoskopi mesane kanseri tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Özellikle küçük ve flat lezyonları yakalamada benzersizdir. Aynı seansta hem tanı hem tedavi sağlar. Fleksible sistostoskoplar günümüzde oldukça yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Ofis şartlarında lokal veya minimal anestezi gerektirmesi ve hasta supin pozisyondayken iyi tolere edilebilmesi gibi avantajları sayılabilir. Ancak aktif hematüri varlığında görüş kısıtlaması nedeniyle rigit sistoskoplar tercih edilmelidir. Mesanenin tüm duvarları sistemik olarak taranır. Özellikle ön duvarın iyi taranmasına dikkat edilmelidir. Bu, rigit sistoskoplarda 70 derece optik gerektirebilir. Standart mesane diyagramına sistoskopi esnasında tespit edilen tüm bulgular (tümörün yeri, sayısı, görünümü, mukozal anomaliler vb.) kayıt edilmelidir. Papiller lezyonlar kolaylıkla fark edilebilirken CIS tarzında flat lezyonlara dikkat etmek gerekir. Sistoskopi eşliğinde alınan idrar sitolojisi ve çoklu mesane biyopsilerinin histolojik değerlendirmesi CIS tanısı etkinliğini arttırır.

8. REZEKSİYON

Sistoskopi ile mesanede görülen tüm lezyonlar transüretral yolla rezeke edilmelidir. Mesane tümörlerinde kesin tanı bu rezeksiyonlar ile alınan dokuların histopatolojik incelemesi ile konur. Tümörün patolojik evrelemesinin de tamamlanması ile kas invaze olmayan mesane tümörlerinde tedavinin ilk basamağı da sağlanmış olur. TUR-MT öncesinde anestezi altında bimanuel muayene ile kitlenin mesanede palpe edilebilmesi, mesane mobilitesi, olası invazyon ve fiksasyon bulguları değerlendirilmelidir. TUR-MT ile tam rezeksiyon sağlanan olguda bimanuel muayenede hala palpe edilen kitle ya da fikse bir mesane varlığı evre T2-T3 hastalık olasılığını güçlendirir. Rezektoskop ile direk bakı altında tüm üretra, mesanenin ürotelyumla kaplı tüm yüzeyi değerlendirilmelidir. Endikasyon varsa prostatik üretra ve mesane biyopsileri rezeksiyon öncesinde alınmalıdır. Ardından tümör rezeksiyonu yapılmalıdır. Küçük tümörler tek seferde altındaki detrüsör ile birlikte rezeke edilebileceği gibi, fraksiyonlar halinde tümörün önce egzofitik kısmı, ardından tümör tabanı (detrüsor tabakası) ve son olarak da tümör sınırları rezeke edilebilir. Rezeksiyon tercihi tümörün boyutuna, yerleşim yerine ve cerrahın deneyimine bağlıdır. Tüm rezeksiyon bölümleri ve özellikle kas tabakası ayrı ayrı patolojik

incelemeye gönderilmelidir. Histopatolojik incelemenin doğru değerlendirilebilmesi için aşırı koterizasyondan kaçınılmalıdır. Rezeksiyon spesmeninin detrüsör kas dokusunu içermesi zorunludur. (TaG1/Düşük derece hariç) Detrüsör kas dokusunun yokluğunda hastalar artmış rezidü hastalık, erken rekürrens ve tümörün düşük evrelenme riski ile karşı karşıyadır. Bipolar rezeksiyonun daha az doku hasarı meydana getirerek histolojik inceleme için daha iyi doku sağladığı ve mesane perforasyonu gibi komplikasyonlara daha az neden olduğu yönünde kısıtlı çalışmalar mevcuttur. TaG1/Düşük dereceli tümörlü olan hastalarda, nüks eden küçük papiller tümörlerin ofis şartlarında koterizasyonu hastaların tedavi yükünü önemli derece azaltabilir. Ancak bu konuda onkoloji sonuçlarını karşılaştıran prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Sistoskopik olarak özellikle trigon bölgesinde inflamasyon benzeri kadifemsi ve hiperemik bir alan olarak izlenebilen CIS, normal mukoza görünümüne de sahip olabilir. Bu nedenle sistoskopide tümör saptanamayan ancak sitolojinin pozitif olduğu olgularda random biyopsi almak gerekmektedir. Ayrıca parsiyel sistektomi planlanan olgularda eşlik eden karsinom varlığını dışlamak için sağlam mukozadan sistematik biyopsiler alınmalıdır. Floresan sistoskopi, şüpheli alanların tespiti ile biyopsiye yön vermesi açısından kullanışlı bir diğer yöntemdir.

Prostatik üretra biyopsisi, mesane boynunda ve trigonda tümör saptandığında, mesanede CIS varlığı ya da şüphesi olduğunda, tümör saptanmayan ancak sitolojinin pozitif olduğu durumlarda ve prostatik üretrada şüpheli lezyonların varlığında alınmalıdır. Biyopsi saat 5-7 arasından rezeksiyon şeklinde ya da stromal invazyonun düşünülmediği primer invazif olmayan mesane tümörü varlığında soğuk biyopsi şeklinde alınabilir.

9. TÜMÖR GÖRÜNTÜLEMESİNDE YENİ YÖNTEMLER

Transüretral rezeksiyon ve sistoskopi standart yöntem olarak beyaz ışık altında yapılan işlemlerdir. Beyaz ışık altında özellikle küçük flat bazı lezyonlar gözden kaçabilmektedir. Yapılan çalışmalarda kasa invaze olmayan tümörlerin yaklaşık %33-55'inde ilk rezeksiyon sonrası rezidü tümör kaldığı raporlanmıştır. Bu sorununun çözümüne yardımcı olmak amacıyla bazı yeni görüntüleme yöntemleri geliştirilmiştir.

9.1. Fotodinamik Tanı

Fotodinamik tanı, mesaneye 5-aminolevulinik asit (ALA) veya heksaminolevulinik asit (HAL) gibi fotosensitif maddelerin instilasyonu sonrası mor ışık altında sistoskopi ile mesanenin değerlendirilmesi esasına dayanır. Fotodinamik tanının, konvansiyonel beyaz ışık sistoskopisine göre, tümör ve kısmen de CIS tanısında duyarlılığının daha yüksek olduğunu rapor eden çalışmalar mevcuttur. Bazı meta analizlerde fotodinamik sistoskopinin tümör saptama duyarlılığı %92 olarak bildirilirken konvansiyonel beyaz ışık altında bu oranın %71'lere düştüğü bildirilmiştir. Ancak özgüllük beyaz ışık altında %81 iken fotodinamik tanıda %63'tür. Yanlış pozitiflik oranının yüksekliğine işaret eden bu durumun deneyim yetersizliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Protoporfirin ve ALA normal mukozada tümörlü mukozadan 5 ila 10 kat daha az tutulması nedeniyle deneyimsiz gözler bu renk değişikliğini flat lezyon olarak algılayabilmektedir. Geçirilmiş rezeksiyon alanlarında oluşan granülasyon ve fibrotik dokularda da yanlış pozitiflik artmaktadır. Bu durum özellikle rezeksiyon sonrası ilk 6 haftada yüksektir. BCG tedavisi sonrası yanlış pozitiflik görülebilmektedir. HAL, fotodinamik tanıda rekürrens oranlarını azaltmaktadır. Ancak tek doz intravezikal kemoterapi alan hastalarda HAL, fotodinamik tanıda sadece düşük ve orta risk grubunda rekürrensi azaltmaktadır.

9.2. Dar bant görüntüleme (Narrow- Band imaging, NBI)

Normal mesane epiteli ile hipervasküler kanser dokuları arasındaki ayrımı, farklı dalga boylarında ışık kullanarak (mavi-yeşil) normal ve neoplazik dokular arasında kontrast farkı oluşumu ile sağlayan bir yöntemdir. Tümörlü dokular, daha fazla kontrast vererek normal dokulardan daha kolay ayrılabilir. Tanıyı artırmasındaki rolüne rağmen nüksleri önlemede katkısı halen tartışmalıdır.

Optik Koherans Tomografi (OCT), Konfokal Laser Endomikroskopi (CLE) ve Raman Spektroskopi (RS) gibi yöntemler, doku biyopsisine gerek duymadan histopatolojik tanıya yakın sonuçlar elde edilebilen optik sistemlerdir. Yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu öncü çalışmalar ile rapor edilen bu tekniklerin günlük pratikte ne ölçüde kullanılabilir olacağı ilerleyen yıllarda belirlenecektir.

10. TEKRAR REZEKSİYON (RE-TUR)

TUR-MT sonrası rezidü tümör varlığını araştıran çalışmalarda, ilk rezeksiyon sonrası T1 tümörlerde rezidü tümör oranı %33-55 iken, Ta G3 tümörlerde %41.4 olarak saptanmıştır. İlk rezeksiyonda T1 tümör sonrası ikinci rezeksiyon ile kas invaziv tümör saptanma oranı %1.3 - 25 iken, rezeksiyon spesmeninde kas yokuğunda bu oran %45'lere kadar yükselebilmektedir. Ta ve T1 tümörler ile T2 tümörlerin tedavi rejimlerindeki farklardan ötürü birbirinden ayrılması çok önemlidir. Yapılan çalışmalarda tekrar re-TUR yapılmasının rekürrensiz sağ kalımı arttırdığı ve BCG immunoterapi sonuçlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Re-TUR ilk rezeksiyondan sonra 2-6 hafta içinde yapılmalıdır.

EAU kılavuzlarında aşağıda tanımlanan durumlarda Re-TUR önerilmektedir:

1. İnkomplet TUR varlığı veya şüphesinde,
2. İlk rezeksiyon spesmeninde kas dokusu saptanamaması durumunda (CIS ve TaG1/düşük dereceli tümörler hariç)
3. Tüm evre T1 tümörlerde

11. MESANE TÜMÖRLERİNİN EVRELENDİRİLMESİ VE SINIFLANDIRILMASI

Mesane tümörlerinin çoğunu değişici epitelyal karsinom (TCC) (%90-95) oluşturmaktadır. Skuamöz hücreli karsinom (%2-5), adenokarsinom (%0.5-2), küçük hücreli karsinom (<%1) ve farklı histolojik özellikte birçok tümör tanımlanmıştır.

Tablo 4. Mesane tümörünün histolojik sınıflaması (DSÖ 2016)

Ürotelyal tümörler İnfiltratif ürotelyal tümörler Nested, büyük nested Mikrokistik Mikropapiller Lenfoepitelyoma benzeri Lenfoma benzeri Plazmasitoid/taşlı yüzük hücreli/diffüz Sarkomatoid Dev hücreli kötü diferansiye yağdan zengin şeffaf hücreli	***Nöroendokrin tümörler*** Küçük hücreli karsinom Büyük hücreli karsinom İyi diferansiye nöroendokrin tümör Paraganglioma
İnvaziv olmayan ürotelyal kanserler Ürotelyal CiS Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük grade Non-invaziv papiller ürotelyalkarsinom, yüksek grade Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi Ürotelyal papillom İnverted ürotelyal papillom Malign potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon Ürotelyaldisplazi	Melanositik tümörler Malin melanom Nevüs Melanozis
Skuamoz hücreli neoplaziler Saf skuamoz hücreli karsinom Verrüközkarsinom Skuamoz hücreli papillom	Mezankimal tümörler Rabdomyosarkom Leiomyosarkom Anjiosarkom İnflamatuar myofibroblastik tümör Perivezikal epiteloid hücreli tümör Benign Malign Soliter fibröz tümör Leiomyoma Hemanjioma Granüler hücreli tümör Nörofibroma
Glandülerneoplaziler Adenokarsinom Enterik Musinöz Mixed Villöz adenom	Üriner sistemin hematopoetik ve lenfoid tümörleri
Urakalkarsinom	Diğer tümörler Skene, Cowper ve Litre bezlerinin karsinomları Metastatik tümörler ve diğer organlardan tümör yayılımları Mesane divertikülünden kaynaklanan tümörler Üretranınürotelyal tümörleri
Müllerian tip tümörler Şeffaf hücreli karsinom Endometrioid karsinom	

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2004 yılındaki mesane tümör sınıflamasını güncelleyerek 2016 yılında mesane tümörü sınıflamasının 4. versiyonu yayınladı [60]. **Tablo 4**'te mesane tümörünün histolojik sınıflaması gösterilmiştir.

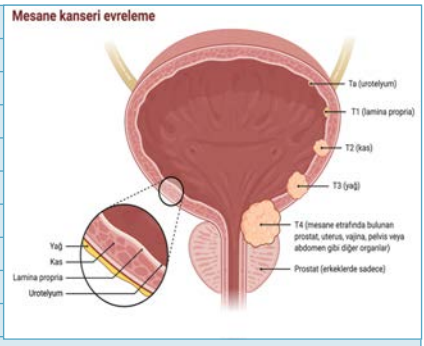
11.1. TNM Evreleme Sistemi

Tümör evrelemesinde TNM sistemi kullanılmaktadır. 2009 yılında yayınlanan TNM sistemi 2017 yılında güncellenerek 8. versiyonu yayınlanmıştır. Bu güncellemede mesane tümörlerinin evrelemesinde değişiklik yer almamaktadır **(Tablo 5)**.

T1 tümörün invazyon derinliğinin ve genişliğinin prognostik değeri olduğu retrospektif çalışmalarda tanımlanmıştır. 2016 DSÖ tümör sınıflaması ve 2017 AJCC (American Joint Committee on Cancer) tümör sınıflaması kılavuzunda T1 alt sınıf-

Tablo 5. Mesane kanserinin 2017 TNM sınıflandırması

T - Birincil tümör		
TX	Primer tümör değerlendirilmemiş	
T0	Primer tümör kanıtı yok	
Ta	Non-invaziv papiller karsinom	
bu	Karsinoma *in situ* : 'düz tümör'	
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusunu invaze	
T2	Tümör detrusör invaze	
	T2a	Tümör yüzeysel kasa (iç yarı) invaze
	T2b	Tümör derin kas (dış yarı) invaze
T3	Tümör perivezikal dokuyu invaze	
	T3a	Mikroskobik olarak
	T3b	Makroskopik olarak (ekstravezikal kitle)
T4	Prostat stroma, seminal veziküller, uterus, vajina, pelvik duvar, karın duvarı invazyonu	
	T4a	prostat stroma, seminal veziküller, uterus veya vagina invazyonu
	T4b	Tümör pelvik veya karın duvarına invaze
N – Bölgesel lenf düğümleri		
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilmedi	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N1	Gerçek pelviste tek bir lenf düğümünde metastaz (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral)	
N2	Gerçek pelviste birden fazla bölgesel lenf düğümlerinde metastaz (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral)	
N3	Common iliak lenf düğüm(ler)inde metastaz	
M - Uzak metastaz		
M0	Uzak metastaz yok	
	M1a	Bölgesel olmayan lenf düğümleri
	M1b	Diğer uzak metastazlar



landırılmasının henüz tam olarak istenilen düzeyde doğrulanmadığını belirtmiştir. Ek olarak T1 alt evreleme rekürens ile ilgili bir öngörü sağlama potansiyelindedir. Nüks ile ilgili olarak, T1a/b alt evrelemesinin, T1'den daha üstün olduğu tahmin edilmektedir.

11.2. Histolojik Sınıflama ve Grade Sistemi

Ürotelyal karsinom teşhisi konan hastaların prognozu büyük ölçüde tümörün doğru histolojik derecelendirilmesine bağlıdır (**Tablo 6**). Bu nedenle standardizasyonun sağlanabilmesi amacı ile DSÖ ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) 2004 yılında ürotelyal karsinomları 1973 yılında yayınlanan sınıflamadan farklı şekilde kategorize eden yeni bir histolojik sınıflama yayınlamıştır. Bu kapsamda düşük ve yüksek dereceli olarak sınıflandırılan ürotelyal karsinomlara düşük malign potansiyelli ürotelyal neoplazi (DMPÜN) olarak adlandırılan yeni bir grup eklenmiştir. DSÖ 2016 yılında bu sınıflamayı yeniden güncellemiş ve DMPÜN aynı şekilde bu sınıflandırma

Tablo 6. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) grade sistemi: 1973 ve 2004

1973 DSÖ grade
Derece 1: İyi diferansiye
Derece 2: Orta diferansiye
Derece 3: Kötü diferansiye
2004 WHO grade
Düz lezyonlar
• Hiperplazi (Atipik olmayan veya papiller komponenti olmayan flat lezyon)
• Reaktif Atipi (Atipik hiperplazi)
• Önemi bilinmeyen atipi
• Ürotelyal displazi
• Ürotelyal CIS (Her zaman yüksek dereceli)
Papiller lezyonlar
• Ürotelyal papilloma (Tamamen iyi huylu lezyon)
• Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal karsinom (DMPÜN)
• Düşük grade'li papiller ürotelyal karsinom
• Yüksek grade'li papiller ürotelyal karsinom

Tablo 7. 1973 ve 2004 DSÖ kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) papiller tümör histolojik grade

1973 grade sistemi
Derece 1 iyi differansiye
Derece 2 orta differansiye
Derece 3 kötü differansiye
2004 grade sistemi
Düşük malin potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (DMPPÜN)
Düşük grade'li papiller ürotelyal karsinom
Yüksek grade'li papiller ürotelyal karsinom

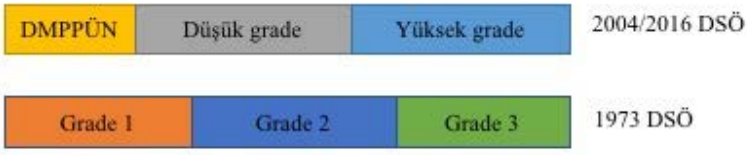
Tablo 8. DSÖ 2004 flat tümör histolojik sınıflandırması

Malin potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon (atipi) ve papiler görünüme sahip olmayan flat lezyon
Reaktif atipi (atipi içeren flat lezyon)
Bilinmeyen atipi
Ürotelyal displazi
Ürotelyal karsinoma in situ

grubunda da yer almıştır. Her iki sınıflamanın prognostik değerinin doğrulanmasına rağmen birbirlerine üstünlükleri açısından tartışmalı sonuçlar vardır.

Yakın tarihli DSÖ 2016 sınıflandırmasında, 2004 sınıflandırması ile birlikte daha fazla takip verisine ihtiyaç duyulmaktadır. Avrupa Üroloji Derneği şu anda hem DSÖ 1973 hem de DSÖ 2004/2016 sınıflandırmalarının kullanılmasını önermektedir.

Avrupa Üroloji Derneği kılavuzu her iki sınıflamanın da kullanılmasını önermektedir. **Tablo 7**'de 1973 ve 2004 DSÖ kasa invaze olmayan mesane kanseri papiller tümör histolojik derecelendirmesi, **Tablo 8**'de 2004 DSÖ flat tümör histolojik sınıflaması gösterilmiştir. **Şekil 1**'de tümör derecelerinin her iki sınıflama sistemine göre karşılaştırılması şematize edilmiştir.



Şekil 1. DSÖ 1973 ve 2004 sınıflaması. DMPPÜN: Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi. DSÖ 2016 sistemi DSÖ/ISUP'u temel almakla beraber 2004 DSÖ ile düşük ve yüksek derece invazif olmayan papiler ürotelyal karsinomlar benzer şekilde yer almaktadır

11.2.1 Üretelyal karsinom varyantları

Bazı ürotelyal karsinom varyantları (mikropapiller, plasmasitoid, nested, sarkomatoid, mikrokistik, skuamoz ve adeno) klasik ürotelyal karsinomlardan daha kötü prognoza sahiptir. Retrospektif çalışmaların meta analizinde TUR spesmeninde lenfovasküler invazyon (LVI) varlığı patolojik upstaging ile ilişkili bulunmuş ve T1 tümörlerde kötü prognostik faktör olarak raporlanmıştır.

11. 2.2. Karsinoma *in situ* (CiS) sınıflanması

Karsinoma *in situ*, bir grup hücre anomalisi ile dikkati çeken, flat, yüksek dereceli, saldırgan ancak noninvaziv bir üretelyal karsinomdur. Sistoskopide inflamatuvar lezyonlar ile karıştırılarak atlanabilir. Üst üriner sistemde, üreterlerde, prostatik üretrada ve prostat duktusunda çok odaklı olarak da bulunabilir. Oldukça yüksek progresyon potansiyeline sahiptir. Sınıflandırmasına yönelik halen standart ayırt edici unsurlar kısmen belirsizdir.

11.2.3. CIS klinik sınıflaması

Primer: Eşzamanlı papiller tümörün eşlik etmediği, yeni tespit edilen CIS

Sekonder: Mesane tümörlü (CiS olmayan) hastanın takibi esnasında saptanan CIS

Eşzamanlı (Concurrent): Mesanede herhangi bir ürotelyal tümör ile birlikte CIS

KAYNAKLAR

1. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. Cancer J. Clin.* 2021, *71*, 209–249, doi:10.3322/caac.21660.
2. Babjuk, M.; Burger, M.; Compérat, E.M.; Gontero, P.; Mostafid, A.H.; Palou, J.; van Rhijn, B.W.G.; Rouprêt, M.; Shariat, S.F.; Sylvester, R.; vd. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur. Urol.* 2019, *76*, 639–657.
3. Compérat, E.; Gontero*, P.; Mostafid, A.H.; Palou, J.; Rhijn, B.; Rouprêt, M.; Sylvester, R.; Seisen, T.; Soukup, V. Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT 1 and CIS) EAU Guidelines on. 2016.
4. Kong, J.; Diao, X.; Diao, F.; Fan, X.; Zheng, J.; Yan, D.; Huang, J.; Qin, H.; Lin, T. Causes of death in long-term bladder cancer survivors: A population-based study. *Asia. Pac. J. Clin. Oncol.* 2019, *15*, e167–e174, doi:10.1111/ajco.13156.
5. Davis, R.; Jones, J.S.; Barocas, D.A.; Castle, E.P.; Lang, E.K.; Leveillee, R.J.; Messing, E.M.; Miller, S.D.; Peterson, A.C.; Turk, T.M.T.; vd. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *J. Urol.* 2012, *188*, 2473–2481, doi:10.1016/j.juro.2012.09.078.
6. Dick-Biascoechea, M.A.; Erekson, E.A. Asymptomatic microscopic hematuria. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2012, *24*, 324–330.
7. Takeuchi, M.; McDonald, J.S.; Takahashi, N.; Frank, I.; Thompson, R.H.; King, B.F.; Kawashima, A. Cancer Prevalence and Risk Stratification in Adults Presenting With Hematuria: A Population-Based Cohort Study. *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes* 2021, *5*, 308–319, doi:10.1016/j.mayocpiqo.2020.12.001.
8. Witjes, J.A.; Bruins, H.M.; Cathomas, R.; Compérat, E.M.; Cowan, N.C.; Gakis, G.; Hernández, V.; Linares Espinós, E.; Lorch, A.; Neuzillet, Y.; vd. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur. Urol.* 2021, *79*, 82–104.
9. Woldu, S.L.; Ng, C.K.; Loo, R.K.; Slezak, J.M.; Jacobsen, S.J.; Tan, W.S.; Kelly, J.D.; Lough, T.; Darling, D.; van Kessel, K.E.M.; vd. Evaluation of the New American Urological Association Guidelines Risk Classification for Hematuria. *J. Urol.* 2021, *205*, 1387–1393, doi:10.1097/JU.0000000000001550.
10. Bolenz, C.; Schröppel, B.; Eisenhardt, A.; Schmitz-Dräger, B.J.; Grimm, M.O. The investigation of hematuria. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2018, *115*, 801–807, doi:10.3238/arztebl.2018.0801.
11. Gonzalez, A.N.; Lipsky, M.J.; Li, G.; Rutman, M.P.; Cooper, K.L.; Weiner, D.M.; Badalato, G.; Decastro, G.J.; Wenske, S.; McKiernan, J.M.; vd. The Prevalence of Bladder Cancer During Cystoscopy for Asym-

ptomatic Microscopic Hematuria. *Urology* 2019, *126*, 34–38, doi:10.1016/j.urology.2019.01.011.
12. Loo, R.K.; Lieberman, S.F.; Slezak, J.M.; Landa, H.M.; Mariani, A.J.; Nicolaisen, G.; Aspera, A.M.; Jacobsen, S.J. Stratifying risk of urinary tract malignant tumors in patients with asymptomatic microscopic hematuria. *Mayo Clin. Proc.* 2013, *88*, 129–138, doi:10.1016/j.mayocp.2012.10.004.
13. Tan, W.S.; Ahmad, A.; Feber, A.; Mostafid, H.; Cresswell, J.; Fankhauser, C.D.; Waisbrod, S.; Hermanns, T.; Sasieni, P.; Kelly, J.D.; vd. Development and validation of a haematuria cancer risk score to identify patients at risk of harbouring cancer. *J. Intern. Med.* 2019, *285*, 436–445, doi:10.1111/joim.12868.
14. Barocas, D.A.; Boorjian, S.A.; Alvarez, R.D.; Downs, T.M.; Gross, C.P.; Hamilton, B.D.; Kobashi, K.C.; Lipman, R.R.; Lotan, Y.; Ng, C.K.; vd. Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. *J. Urol.* 2020, *204*, 778–786, doi:10.1097/JU.0000000000001297.
15. Fenner, A. Bladder cancer: Microscopic haematuria associated with increased risk. *Nat. Rev. Urol.* 2014, *11*, 606.
16. Babjuk, M.; Burger, M.; Zigeuner, R.; Shariat, S.F.; Van Rhijn, B.W.G.; Compérat, E.; Sylvester, R.J.; Kaasinen, E.; Böhle, A.; Palou Redorta, J.; vd. EAU guidelines on non-muscle-invasive Urothelial carcinoma of the bladder: Update 2013. *Eur. Urol.* 2013, *64*, 639–653, doi:10.1016/j.eururo.2013.06.003.
17. Bromage, S.J.; Liew, M.P.C.; Moore, K.C.; Raju, B.; Shackley, D.C. The economic implications of unsuspected findings from CT urography performed for haematuria. *Br. J. Radiol.* 2012, *85*, 1303–1306, doi:10.1259/bjr/96070557.
18. Bialek, L.; Poletajew, S.; Magusiak, P.M.; Ostrach, M.; Szpernalowski, J.; Dybowski, B.; Radziszewski, P. Bimanual palpation for staging of bladder cancer-clinical use and its predictors. *Turkish J. Urol.* 2019, *45*, 22–26, doi:10.5152/TUD.2018.27243.
19. Blick, C.G.T.; Nazir, S.A.; Mallett, S.; Turney, B.W.; Onwu, N.N.; Roberts, I.S.D.; Crew, J.P.; Cowan, N.C. Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: Results for 778 patients from a hospital haematuria clinic. *BJU Int.* 2012, *110*, 84–94, doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10664.x.
20. Knox, M.K.; Cowan, N.C.; Rivers-Bowerman, M.D.; Turney, B.W. Evaluation of multidetector computed tomography urography and ultrasonography for diagnosing bladder cancer. *Clin. Radiol.* 2008, *63*, 1317–1325, doi:10.1016/j.crad.2008.07.003.
21. Chang, S.S.; Boorjian, S.A.; Chou, R.; Clark, P.E.; Daneshmand, S.; Konety, B.R.; Pruthi, R.; Quale, D.Z.; Ritch, C.R.; Seigne, J.D.; vd. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline. *J. Urol.* 2016, *196*, 1021–1029, doi:10.1016/j.juro.2016.06.049.
22. Cowan, N.C.; Crew, J.P. Imaging bladder cancer. *Curr. Opin. Urol.* 2010, *20*, 409–413.
23. Schieda, N.; Krishna, S.; Davenport, M.S. Update on gadolinium-based contrast agent-enhanced imaging in the genitourinary system. *Am. J. Roentgenol.* 2019, *212*, 1223–1233.
24. Juri, H.; Narumi, Y.; Panebianco, V.; Osuga, K. Staging of bladder cancer with multiparametric MRI. *Br. J. Radiol.* 2020, *93*, 20200116.
25. Yoshida, S.; Koga, F.; Kawakami, S.; Ishii, C.; Tanaka, H.; Numao, N.; Sakai, Y.; Saito, K.; Masuda, H.; Fujii, Y.; vd. Initial Experience of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging to Assess Therapeutic Response to Induction Chemoradiotherapy Against Muscle-invasive Bladder Cancer. *Urology* 2010, *75*, 387–391, doi:10.1016/j.urology.2009.06.111.
26. Panebianco, V.; Narumi, Y.; Altun, E.; Bochner, B.H.; Efstathiou, J.A.; Hafeez, S.; Huddart, R.; Kennish, S.; Lerner, S.; Montironi, R.; vd. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur. Urol.* 2018, *74*, 294–306.
27. Abouelkheir, R.T.; Abdelhamid, A.; El-Ghar, M.A.; El-Diasty, T. Imaging of bladder cancer: Standard applications and future trends. *Med.* 2021, *57*, 1–22.
28. Panebianco, V.; Del Giudice, F.; Leonardo, C.; Sciarra, A.; Catalano, C.; Catto, J.W.F. VI-RADS Scoring Criteria for Alternative Risk-adapted Strategies in the Management of Bladder Cancer During the COVID-19 Pandemic. *Eur. Urol.* 2020, *78*, e18–e20.
29. McMahon, C.J.; Rofsky, N.M.; Pedrosa, I. Lymphatic metastases from pelvic tumors: Anatomic classification, characterization, and staging. *Radiology* 2010, *254*, 31–46.
30. Shankar, P.R.; Barkmeier, D.; Hadjiiski, L.; Cohan, R.H. A pictorial review of bladder cancer nodal metastases. *Transl. Androl. Urol.* 2018, *7*, 804–813.
31. Ha, H.K.; Koo, P.J.; Kim, S.J. Diagnostic accuracy of F-18 FDG PET/CT for preoperative lymph node staging in newly diagnosed bladder cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncol.* 2018, *95*, 31–38, doi:10.1159/000488200.
32. Lokeshwar, V.B.; Habuchi, T.; Grossman, H.B.; Murphy, W.M.; Hautmann, S.H.; Hemstreet, G.P.; Bono, A. V.; Getzenberg, R.H.; Goebell, P.; Schmitz-Dräger, B.J.; vd. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. In Proceedings of the Urology; Urology, 2005; C. 66, ss. 35–63.
33. Raitanen, M.P.; Aine, R.; Rintala, E.; Kallio, J.; Rajala, P.; Juusela, H.; Tammela, T.L.J. Differences between local and review urinary cytology in diagno-

sis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur. Urol.* 2002, *41*, 284–289, doi:10.1016/S0302-2838(02)00006-4.
34. Têtu, B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod. Pathol.* 2009, *22*, S53–S59, doi:10.1038/modpathol.2008.193.
35. Yafi, F.A.; Brimo, F.; Steinberg, J.; Aprikian, A.G.; Tanguay, S.; Kassouf, W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 2015, *33*, 66.e25-66.e31, doi:10.1016/j.urolonc.2014.06.008.
36. Mariappan, P. Attention to detail and a permissive set-up: crucial for an effective TURBT. *Nat. Rev. Urol.* 2021, *18*, 253–254.
37. Wojcik, E.M.; Pambuccian, S.E. Pathogenesis of Urothelial Carcinoma. Içinde *The Paris System for Reporting Urinary Cytology*; Springer International Publishing, 2016; ss. 1–4.
38. Cowan, M.L.; Rosenthal, D.L.; VandenBussche, C.J. Improved risk stratification for patients with high-grade urothelial carcinoma following application of the Paris System for Reporting Urinary Cytology. *Cancer Cytopathol.* 2017, *125*, 427–434, doi:10.1002/cncy.21843.
39. Chakraborty, A.; Dasari, S.; Long, W.; Mohan, C. Urine protein biomarkers for the detection, surveillance, and treatment response prediction of bladder cancer. *Am. J. Cancer Res.* 2019, *9*, 1104–1117.
40. Hong, M.; He, G.; Goh, S.; Low, A.W.X.; Tay, K.J.; Lim, T.K.H.; Yeong, J.; Khor, L.Y.; Lim, T.S. Biomarkers for precision urothelial carcinoma diagnosis: Current approaches and the application of single-cell technologies. *Cancers (Basel).* 2021, *13*, 1–20.
41. D'Costa, J.J.; Goldsmith, J.C.; Wilson, J.S.; Bryan, R.T.; Ward, D.G. A systematic review of the diagnostic and prognostic value of urinary protein biomarkers in urothelial bladder cancer. *Bl. Cancer* 2016, *2*, 301–317.
42. Nagai, T.; Naiki, T.; Etani, T.; Iida, K.; Noda, Y.; Shimizu, N.; Isobe, T.; Nozaki, S.; Okamura, T.; Ando, R.; vd. UroVysion fluorescence in situ hybridization in urothelial carcinoma: a narrative review and future perspectives. *Transl. Androl. Urol.* 2021, *10*, 1908–1917, doi:10.21037/tau-20-1207.
43. Chou, R.; Buckley, D.; Fu, R.; Gore, J.L.; Gustafson, K.; Griffin, J.C.; Grusing, S.; Selph, S. Emerging Approaches to Diagnosis and Treatment of Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Comp. Eff. Rev.* 2015.
44. Konety, B.; Shore, N.; Kader, A.K.; Porten, S.; Daneshmand, S.; Lough, T.; Lotan, Y. Evaluation of Cxbladder and Adjudication of Atypical Cytology and Equivocal Cystoscopy(Figure presented.). *Eur. Urol.* 2019, *76*, 238–243, doi:10.1016/j.eururo.2019.04.035.
45. Ikeda, A.; Nosato, H.; Kochi, Y.; Kojima, T.; Kawai, K.; Sakanashi, H.; Murakawa, M.; Nishiyama, H. Support System of Cystoscopic Diagnosis for Bladder Cancer Based on Artificial Intelligence. *J. Endourol.* 2020, *34*, 352–358, doi:10.1089/end.2019.0509.
46. Kavoussi, L.R.; Clayman, R. V. Office flexible cystoscopy. *Urol. Clin. North Am.* 1988, *15*, 601–608.
47. Ragsdale, C.; Hreha, H.; Hardesty, J.S.; Yune, J.J.; Chan, P.J.; Siddighi, S. What Is the Best Lens Angle for Rigid Diagnostic Cystoscopy? A Comparison of 30-Degree and 70-Degree Lenses. *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg.* 2018, *24*, 371–374, doi:10.1097/SPV.0000000000000473.
48. Lotan, Y.; Bivalacqua, T.J.; Downs, T.; Huang, W.; Jones, J.; Kamat, A.M.; Konety, B.; Malmström, P.U.; McKiernan, J.; O'Donnell, M.; vd. Blue light flexible cystoscopy with hexaminolevulinate in non-muscle-invasive bladder cancer: review of the clinical evidence and consensus statement on optimal use in the USA — update 2018. *Nat. Rev. Urol.* 2019, *16*, 377–386.
49. Lotan, Y.; Bivalacqua, T.J.; Downs, T.; Huang, W.; Jones, J.; Kamat, A.M.; Konety, B.; Malmström, P.U.; McKiernan, J.; O'Donnell, M.; vd. Blue light flexible cystoscopy with hexaminolevulinate in non-muscle-invasive bladder cancer: review of the clinical evidence and consensus statement on optimal use in the USA — update 2018. *Nat. Rev. Urol.* 2019, *16*, 377–386.
50. Andersson, M.; Berger, M.; Zieger, K.; Malmström, P.U.; Bläckberg, M. The diagnostic challenge of suspicious or positive malignant urine cytology findings when cystoscopy findings are normal: an outpatient blue-light flexible cystoscopy may solve the problem. *Scand. J. Urol.* 2021, doi:10.1080/21681805.2021.1928746.
51. Inoue, K. 5-Aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy for bladder cancer. *Int. J. Urol.* 2017, *24*, 97–101.
52. Chen, C.; Huang, H.; Zhao, Y.; Liu, H.; Luo, Y.; Sylvester, R.J.; Li, J. ping; Lam, T.B.; Lin, T.; Huang, J. Diagnostic accuracy of photodynamic diagnosis with 5-aminolevulinic acid, hexaminolevulinate and narrow band imaging for non-muscle invasive bladder cancer. *J. Cancer* 2020, *11*, 1082–1093, doi:10.7150/jca.34527.
53. Naselli, A.; Puppo, P. Narrow band imaging and bladder cancer: when and how. *Urologia* 2015, *82*, S5–S8.
54. Bochenek, K.; Aebisher, D.; Międzybrodzka, A.; Cieślar, G.; Kawczyk-Krupka, A. Methods for bladder cancer diagnosis – The role of autofluorescence and photodynamic diagnosis. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2019, *27*, 141–148.
55. Divrik, R.T.; Yildirim, Ü.; Zorlu, F.; Özen, H. The

Effect of Repeat Transurethral Resection on Recurrence and Progression Rates in Patients With T1 Tumors of the Bladder Who Received Intravesical Mitomycin: A Prospective, Randomized Clinical Trial. *J. Urol.* 2006, *175*, 1641–1644, doi:10.1016/S0022-5347(05)01002-5.

56. Grimm, M.O.; Steinhoff, C.; Simon, X.; Spiegelhalder, P.; Ackermann, R.; Vögeli, T.A. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: A long-term observational study. *J. Urol.* 2003, *170*, 433–437, doi:10.1097/01.ju.0000070437.14275.e0.
57. Eroglu, A.; Ekin, R.G.; Koc, G.; Divrik, R.T. The prognostic value of routine second transurethral resection in patients with newly diagnosed stage pT1 non-muscle-invasive bladder cancer: results from randomized 10-year extension trial. *Int. J. Clin. Oncol.* 2020, *25*, 698–704, doi:10.1007/s10147-019-01581-0.
58. Zapała, P.; Dybowski, B.; Poletajew, S.; Białek, L.; Niewczas, A.; Radziszewski, P. Clinical rationale and safety of restaging transurethral resection in indication-stratified patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *World J. Surg. Oncol.* 2018, *16*, doi:10.1186/s12957-018-1310-0.
59. Calò, B.; Chirico, M.; Fortunato, F.; Sanguedolce, F.; Carvalho-Dias, E.; Autorino, R.; Carrieri, G.; Cormio, L. Is repeat transurethral resection always needed in high-grade T1 bladder cancer? *Front. Oncol.* 2019, *9*, 465, doi:10.3389/fonc.2019.00465.
60. Soukup, V.; Čapoun, O.; Cohen, D.; Hernández, V.; Babjuk, M.; Burger, M.; Compérat, E.; Gontero, P.; Lam, T.; MacLennan, S.; vd. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non–muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur. Urol.* 2017, *72*, 801–813, doi:10.1016/j.eururo.2017.04.015.
61. Lopez-Beltran, A.; Henriques, V.; Montironi, R.; Cimadamore, A.; Raspollini, M.R.; Cheng, L. Variants and new entities of bladder cancer. *Histopathology* 2019, *74*, 77–96.
62. Turan, T.; Efiloğlu, Ö.; Günaydin, B.; Özkanli, S.; Nikerel, E.; Atis, G.; Çaskurlu, T.; Yildirim, A. Comparative differences between T1a/b and T1e/m as substages in T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Int. Braz J Urol* 2018, *44*, 267–272, doi:10.1590/s1677-5538.ibju.2017.0424.
63. Compérat, E.M.; Burger, M.; Gontero, P.; Mostafid, A.H.; Palou, J.; Rouprêt, M.; van Rhijn, B.W.G.; Shariat, S.F.; Sylvester, R.J.; Zigeuner, R.; vd. Grading of Urothelial Carcinoma and The New "World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016". *Eur. Urol. Focus* 2019, *5*, 457–466.
64. Werntz, R.P.; Smith, Z.L.; Packiam, V.T.; Smith, N.; Steinberg, G.D. The Impact of Lymphovascular Invasion on Risk of Upstaging and Lymph Node Metastasis at the Time of Radical Cystectomy. *Eur. Urol. Focus* 2020, *6*, 292–297, doi:10.1016/j.euf.2018.09.019.
65. Casey, R.G.; Catto, J.W.F.; Cheng, L.; Cookson, M.S.; Herr, H.; Shariat, S.; Witjes, J.A.; Black, P.C. Diagnosis and management of urothelial carcinoma in situ of the lower urinary tract: A systematic review. *Eur. Urol.* 2015, *67*, 876–888.
66. Lamm, D.; Herr, H.; Jakse, G.; Kuroda, M.; Mostofi, F.K.; Okajima, E.; Sakamoto, A.; Sesterhenn, I.; Calais Da Silva, F. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. In Proceedings of the Urologic Oncology; Elsevier Inc., 1998; C. 4, ss. 130–138.

Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserleri

Murat BOZLU, Barış SAYLAM

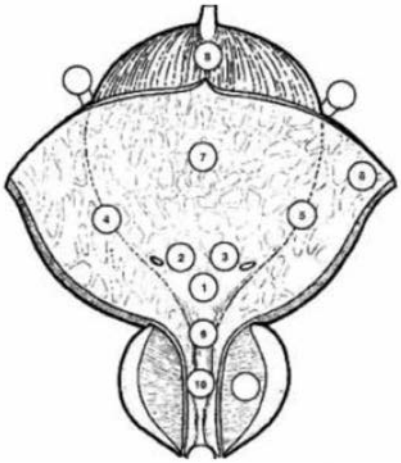
45 Bölüm

GİRİŞ

Ürotelyal kanserlerin % 90'ı mesane kaynaklıdır. Yeni tanı konulan mesane kanserlerinin yaklaşık % 70-75'i kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK)'dir. KİOMK tanısı konulan hastaların % 70-75'i mukozayla sınırlı papiller egzofitik (Ta), % 20-25'i submukozayla sınırlı (T1) ve % 5-10'u yüksek dereceli flat lezyonlardır (insitu karsinom, CİS). Günümüzde bu tümörlerin hemen hepsinin tanısı ve tedavisi transüretral mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-TM) ile yapılmaktadır.

TANI

KİOMK'de tanı sistoskopi ve beraberinde rezeksiyon yapılan tümörün histopatolojik incelemesiyle konulmaktadır. Her hastalıkta olduğu gibi KİOMK olan hastalarda anamnez önem taşımaktadır. Hematüri en sık gözlenen yakınmadır. KİOMK'de fizik muayenede sıklıkla özel bir bulgu saptanamaz. Hematüri nedeniyle başvuran hastalar genellikle üriner sistem ultrasonografisi ile değerlendirilir. Seçilmiş olgularda (mültipl tümör ve nüks riski yüksek hastalar) bilgisayarlı tomografi veya intravenöz ürografi uygulanabilir. KİOMK hastalarının klasik değerlendirilmesinde sistoskopi incelemesi önem taşımaktadır. Bu işlem sırasında sitolojik inceleme için idrar örneği alınabilir. Sitoliz nedeniyle sabah ilk idrarı uygun değildir. İşlem sırasında sitoloji örneği alınacaksa üretrosistoskopide izotonik NaCl kullanılması uygundur. Yüksek dereceli tümörlerde idrar sitolojisinin duyarlılığı yüksek (% 84); düşük derecelilerde ise daha düşüktür (% 16). CİS olanlarda da idrar sitolojisinin duyarlılığı % 28-100 oranlarındadır. İdrar sitolojisinin pozitif olması ürotelyal tümörün üriner sistemde herhangi bir yerde olduğunu gösterirken; sitolojinin negatif olması tümör olmadığı anlamına gelmemektedir. KİOMK hastalarında sitolojinin duyarlılığının istenen düzeyde olmaması nedeniyle idrarda değişik belirteçler çalışılmasına rağmen; tanı ve takipte kılavuzlar tarafından rutin önerilen özel bir belirteç mevcut değildir. Yapılan çalışmalar mikrosatelit analizleri, Immunocyt/uCyt,



1. Trigon
2. Sağ üreter orifisi
3. Sol üreter orifisi
4. Sağ duvar
5. Sol duvar
6. Ön duvar
7. Arka duvar
8. Kubbe
9. Boyun
10. Arka üretra

Şekil 1. Mesane diyagramı

NMP22 ve Urovizyon (FISH) testlerinin duyarlılığının yüksek olduğunu göstermektedir. Sitolojik incelemeler özellikli işlemler olduğu için değerlendiren kişinin bu konuda tecrübeli olması gerekmektedir. Günümüzde tanı için sistoskopinin yerini tutacak bir belirteç yoktur. Sistoskopi sırasında gözlenen tümörün yeri, büyüklüğü, sayısı ve özelliklerinin belirtilmesi ve bunun için de mesane diyagramının kullanılması önerilmektedir (Şekil 1).

Fotodinamik tanı yönteminde mesaneye 5-aminolevulinik asit veya hexaminolevulinik asit instilasyonu sonrası mor ışık kaynağı kullanılarak mesane değerlendirilir. Özellikle CİS olguları olmak üzere kanser tanısında duyarlılığı artırdığı (özellikle CİS) gösterilmiştir.

Narrow-Band Imaging'de ise mavi ve yeşil dalga boyunda ışık kaynağı kullanılarak normal ürotelyum ve hipervasküler kanser dokusu arasındaki görsel farkı artırmak amaçlanmaktadır.

TEDAVİ

TUR-TM. KİOMK'de temel tedavi TUR-TM'dir. Buna ek olarak intravezikal kemoterapi veya immünoterapi uygulanabilir. TUR-TM'de amaç tanı, evreleme ve tümörün tedavisidir. Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu anestezi altında bimanuel muayeneyle yapılmasını ve invazyon derinliğinin belirlenebilmesi için detrüsör kas örneğinin de alınmasını önermektedir. TUR-TM öncesi palpe edilen bir tümör varsa işlem sonrası da bimanuel muayene tekrarlanmalıdır. Endoskopik olarak tümörün tamamen rezeke edildiği bir vakada halen tümör palpe ediliyorsa T2-T3 tümör olma olasılığı vardır. Komplet ve doğru yapılan TUR-TM iyi prognozla yakın ilişkilidir. Patoloji örneğinde detrüsör kas örneğinin olmaması; rezidüel hastalık, erken nüks ve düşük evreleme ile yakından ilişkilidir. KİOMK olan hastalarda prostatik üretra ve prostatik duktusların invazyonu bildirilmiştir. Mesane boynu ve trigonda yerleşmiş tümörlerde ve

mesanede CİS saptandığında bu risk daha da yüksektir. Özellikle yüksek dereceli T1 tümörlerin % 11,7'sinde prostatik üretrada CİS görülmektedir. Bu nedenle risk taşıyan bazı olgularda prostatik üretra biyopsisi gerekmektedir. Ürotelyal dokunun anormal olduğu bölgelerden de biyopsi alınması önerilmektedir. Sitoloji pozitif olgularda normal görünen bölgelerden (trigon, kubbe, yan duvarlar ve arka duvar) biyopsi alınabilir. Normal gözlenen mukoza dikkatlice incelenerek gerekirse CİS tanısı içinde inceleme yapılmalıdır. CİS çok önemli bir prognostik faktördür ve progresyon riskini artırmaktadır. Eğer fotodinamik tanı için yeterli ekipman varsa bu olgularda uygulanabilir. Obturator sinire yakın bölgelerdeki tümörlerde (sağ yan duvar, sol yan duvar) elektrik akımına bağlı sinir uyarılabilir ve istenmeyen bacak hareketi sonucu perforasyon gelişebilir. Bunun önlenmesi için mesane aşırı dolu ve gergin olmamalıdır, kesme akımı kesik kesik (staccato) verilebilir ve bipolar rezeksiyon uygulanabilir. Üreter orifisi üzerindeki tümörlerde de ilerde oluşabilecek fibrozis ve orifiste oluşabilecek daralmayı önlemek için koterizasyon minimal tutulmalıdır.

Sekonder TUR-TM. Ta ve T1 tümörlerde ilk rezeksiyondan sonra rezidüel tümör riski yüksek olabilir. Özellikle T1 tümörlerin % 33-55'inde ve yüksek dereceli Ta tümörlerin % 41,4'ünde persistan tümör gözlenebilir. İlk rezeksiyonda T1 gelen hastaların ikincil rezeksiyonunda % 4-25 kasa invaze mesane kanseri görülmektedir. İlk rezeksiyonda kas yoksa bu oran % 45'e çıkmaktadır. İlk rezeksiyonu komplet olmayanlarda, örnekte kas dokusu yoksa, tüm T1 ve tüm yüksek dereceli tümörlerde (primer CİS hariç) sekonder TUR-TM önerilmektedir. Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu'na göre bu işlemin ilk TUR-TM operasyonundan 2-6 hafta sonra yapılması önerilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışma ilk ve sekonder TUR-TM arasındaki sürenin ≤42 gün olmasının nüks ve progresyonu azaltacağını göstermiştir.

Fulgurasyon. Karşılaştırmalı çalışma olmamakla beraber; küçük ve düşük dereceli Ta tümör hikayesi olanlarda gözlenen küçük papiller nükslerde uygulanabilir.

Bipolar Elektrokoter Rezeksiyonu. Monopolar yerine bipolar elektrokoter sistemi kullanılarak yapılan çalışmalar, obturator sinir uyarılmasına bağlı mesane perforasyonu komplikasyonlarının daha az olduğunu savunmaktadır. Ayrıca monopolar yönteme göre dokuda daha az bozulma ve patoloji için daha uygun doku elde edilebildiği de düşünülmektedir.

ADJUVAN TEDAVİLER

Her ne kadar KİOMK için başlangıç tedavisi olarak TUR-TM yapılsa da, bu hastaların önemli bir kısmına adjuvan tedaviler gerekebilir. Mukoza veya submukozayla sınırlı tümörü olan hastaların 5 yıllık takiplerinde % 31-78 oranında tümör nüksü veya yeniden tümör gelişimi gözlenirken; % 0,8-45 oranında progresyon gelişebilir. Bunun için risk grupları (Tablo 1) ve skorlar (Tablo 2) tanımlanmıştır. Bu tablolara Ta ve T1 hastalar dahil edilmiş olup, tek başına CİS olan hastalar alınmamıştır. Hastaların % 78'i intravezikal tedavi almış olup, sekonder TUR-

Tablo 1. KİOMK hastalarında risk grupları

Risk grubu	Özellikler
Düşük risk	Primer, tek, Ta, G1 (PNLMP, düşük dereceli), < 3 cm, CİS yok, <70 yaş
Orta risk	Düşük ve yüksek risk sınıfı arasında kalan tümörler
Yüksek risk	Aşağıdakilerden herhangi biri: -T1 tümör -G3 (yüksek dereceli) -CİS -Mültipl, nüks ve > 3 cm Ta, G1G2 tümörler

CİS: Karsinoma insitu, PUNLMP: Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm

Tablo 2. Nüks ve progresyonda EORTC skorlaması

Faktör	Nüks	Progresyon
Tümör Sayısı		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Tümör Boyutu		
<3cm	0	0
≥3cm	3	3
Nüks Sayısı		
Primer	0	0
≤1 nüks/yıl	2	2
>1 nüks/yıl	4	2
T Kategorisi		
Ta	0	0
T1	1	4
Eşzamanlı CİS		
Hayır	0	0
Evet	1	6
Tümör Derecesi		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam Skor	0-17	0-23

TM yapılan veya idame BCG alan hastalar dahil edilmemiştir.

İspanya Ürolojik Onkoloji Grubu, BCG tedavisi alan hastalarda cins, yaş, nüks durumu, tümör sayısı, T kategorisi, eşlik eden CİS ve tümör derecesi faktörlerini içeren CUETO tablosunu oluşturmuştur. Bu hasta grubuna erken intravezikal tedavi alan veya sekonder TUR-TM yapılanlar dahil edilmemiştir. Bu tabloya göre idame BCG tedavisi alan hastalarda hastalık nüksü için en önemli faktörler nüks durumu ve tümör sayısıdır. KİOMK hastalarında intravezikal tedavi için Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu önerileri Tablo 3'te gösterilmiştir. Hastanın risk grubunun belirlenmesi içinde Avrupa Üroloji Birliği risk grubu hesaplayıcısı (www.nmibc.net) kullanılabilir.

İntravezikal Kemoterapi. Sıklıkla profilaktik veya komplet rezeksiyon sonrası adjuvan amaçlı yapılmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan ajan mitomisin-C, epirubisin, doksorubisin ve thiotepadır. Tek doz erken postoperatif intravezikal kemoterapiyle TUR-TM sonrası sirküle eden tümör hücrelerine ve rezeksiyon alanındaki rezidü tümörlere ablatif etkilidir (kemorezeksiyon). Tümör hücrelerinin implantasyonunu önlemek için TUR-TM sonrası ilk birkaç saat içerisinde uygulanması gerekmektedir (yaklaşık 2 saat içerisinde). Çalışmaların çoğunda ilk 24 saat uygulaması yapılmıştır. Önceki nüks sayısı az ve EORTC skoru <5 olan hastalarda tek doz erken postoperatif intravezikal kemote-

rapiyle nüks riski azalmaktadır. Perforasyon riski olan veya geniş rezeksiyon yapılanlarda ve irrigasyon gerektiren pıhtılı hematürisi olanlarda uygulanmamalıdır.

KİOMK hastalarında prognostik faktörlere göre ek intravezikal kemoterapi gerekebilir. Süresi ve sıklığı ile ilgili değişik çalışmalar olmakla beraber, bir yıldan fazla önerilmemektedir. Düşük risk grubundaki hastalarda TUR-TM işleminden 1 yıl sonra nüks görülürse tek doz intravezikal kemoterapi önerilmektedir. Yüksek riskli hastalarda mitomisin-C'nin etkinliğini artırmak için mikrodalga uyarımlı hipertermi ve elektromotiv ilaç uygulaması (EMDA) çalışmaları yapılmaktadır. İntravezikal kemoterapi sonrası nüks gözlenen hastalar intravezikal BCG tedavisinden yarar görebilir.

İntravezikal BCG. Yapılan çalışmaların çoğu orta ve yüksek risk tümörlü hastalarda intravezikal BCG uygulamasının intravezikal kemoterapiden üstün olduğunu göstermektedir. İntravezikal BCG uygulaması progresyonu düşürdüğü gösterilen tek tedavi yöntemidir. Metaanalizlere göre BCG suşları arasında etkinlik açısından fazla fark yoktur. İntravezikal kemoterapiye nazaran daha çok yan etki gözlenebilir. İntravezikal BCG genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilmekle birlikte mortalite ile sonuçlanabilecek çok ciddi yan etkileri de olabilir. BCG tedavisinin kontrendikasyonları makroskobik hematüri, semptomatik üriner enfeksiyon, travmatik kateterizasyon ve TUR-TM sonrası 15 günden önce instilayon olarak bildirilmiştir. BCG indüksiyon tedavisi Morales tarafından 6 hafta olarak tanımlanmıştır. Optimal etkinlik için idame BCG tedavisi gereklidir. İntravezikal BCG etkili bir tedavi olmasına rağmen; sadece risk gruplarına uygun olarak verilmelidir (Tablo 3). Özellikle CİS saptanan hastalarda tek başına endoskopik rezeksiyon yeterli değildir. Bu hastalara intravezikal BCG veya radikal sistektomi önerilmektedir.

İntravezikal BCG Tedavisinde Başarısızlık. Kas invaziv tümör gelişimi, BCG refrakter tümör görülmesi ve intravezikal BCG tedavisi sonrası yüksek dereceli rekürrens görülmesi başarısızlık olarak tanımlanmaktadır. BCG refrakter tümör ifadesi şu durumlar için kullanılır:

1. Üçüncü ay kontrolünde yüksek dereceli KİOMK (TaG3 veya T1G3). Bu hastalarda tekrar BCG ile konservatif tedavi progresyon riskini artırır.
2. Hem 3. hem de 6. ay kontrollerde CİS. Üçüncü ayda görülen CİS hastalarının BCG ile tekrar tedavisinde >%50 başarı elde edilmektedir.
3. BCG tedavisi sırasında yüksek dereceli tümör

Ciddi yan etkiler nedeniyle ilaca devam edilememesi başarısızlık olarak değil *BCG İntoleransı* olarak tanımlanır.

BCG tedavisinin başarısız olduğu durumlarda tekrar BCG uygulaması yararlı olmayacağından radikal sistektomi önerilebilir. Bazı hastalarda mesane koruyucu tedavi alternatifi olarak immünoterapi, kemoterapi, araç yardımlı tedavi ve kombine tedaviler uygulanabilir.

KİOMK Hastalarında Radikal Sistektomi. Seçilmiş olgularda kasa invaziv tümö-

Tablo 3. KİOMK hastalarında risk gruplarına göre tedavi önerileri

Risk grubu	Tedavi önerileri
Düşük riskli tümör	TUR-TM sonrası tek doz intravezikal kemoterapi
Orta riskli tümör	Nüks riski düşük ve EORTC skoru <5 olanlarda TUR-TM sonrası tek doz intravezikal kemoterapi. Sonrasında 1 yıllık tam doz intravezikal BCG veya optimal doz intravezikal kemoterapi
Yüksek riskli tümör	1-3 yıl tam doz intravezikal BCG (3 yıl verilen tedavi rekürrensi önlemede daha etkilidir) veya Radikal sistektomi
Çok Yüksek riskli tümör T1G3 ve beraberinde CİS, çok sayıda ve/veya geniş T1G3, prostatik üretrada T1G3 ile CİS, alışılmadık histoloji, lenfovasküler invazyon	Radikal sistektomi (Radikal sistektomi istemeyenlerde veya uygun olmayanlarda 1-3 Yıl tam doz intravezikal BCG)

re progresyon olmadan radikal sistektomi uygulanabilir. TUR-TM patolojisi T1 olup radikal sistektomi yapılan hastaların % 27-51'inde kasa invaziv tümör izlenmektedir. Bazı hastaların başlangıç tanısı KİOMK olsa da, takiplerde kasa invazyon şeklinde progresyon gözlenmektedir. KİOMK olanların progrese olarak kasa invaze hale gelenlerin prognozu primer kasa invaziv tanısı olan tümörlerden daha kötüdür. Özellikle BCG refrakter tümörlerde erken radikal sistektomi önerilmektedir.

TAKİP

KİOMK hastalarında takip işlemi sistoskopi ile yapılmaktadır. Düşük riskli Ta tümörlerde ilk kontrol 3. ayda yapılır. Eğer negatifse 9. ayda ve yine negatifse yılda bir yapılır (5 yıl süreyle). Orta risk Ta tümörlerde sistoskopi ve sitoloji takibi bireysel faktörlere göre yapılır. Yüksek risk tümörlerde 3. ayda sistoskopi ve sitoloji kontrolü önerilir; negatifse 3 ayda bir kontrol sistoskopi ve sitoloji yapılır (2 yıl süreyle). Daha sonra 5. yıla kadar 6 ayda bir ve sonrasında yıllık yapılır. Takipler sırasında sitolojisi pozitif olan ve sistoskopi bulgusu olmayan hastalara fotodinamik tanı yöntemi ile sistoskopi veya şüpheli alanlardan biyopsi önerilmektedir. Ekstravezikal yayılımı araştırmak için ise CT ürografi ve prostatik üretra biyopsileri önerilmektedir. Yüksek risk tümörlerde yıllık görüntüleme yöntemleriyle (Tomografi veya İVP) üst üriner sistem kontrolü yapılır.

KAYNAKLAR

1. EAU Guidelines on Non–Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2021. Eur Urol.
2. Bladder Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. V2. 2021.
3. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation Eur Urol. 2016;69:231-244.
4. Goodison S, Rosser CJ, Urquidi V. Bladder cancer detection and monitoring: assessment of urine- and blood-based marker tests. Mol Diagn Ther. 2013;17(2):71-84.

5. Abdulmajed MI, Sancak EB, Resorlu B, et al. What are the currently available and in development molecular markers for bladder cancer? Will they prove to be useful in the future? Turk J Urol 2014; 40: 228-232.
6. Baltacı S, Bozlu M., Yıldırım A, et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guérin. BJU Int. 2015;116: 721–726.
7. Sylvester, RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol. 2006;49:466-477.
8. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. J Urol. 2009;182: 2195-2203.
9. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol, 1976;116:180-183.
10. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol. 2000;163:1124-1129.
11. Zlotta A, Fleshner NE, Jewett MA. The management of BCG failure in non-muscle invasive bladder cancer: An update. Can Urol Assoc J 2009;3(Suppl4):S199-205.

Kasa İnvaze Mesane Kanseri

Serdar TURAN, Murat DURSUN

46 Bölüm

EPİDEMİYOLOJİ

Mesane kanseri genitoüriner kanserler arasından en sık gözlenen ikinci kanser türüdür. Erkekler arasında en sık görülen yedinci kanserdir. İnsidansı erkeklerde 100.000'de 9,5 iken kadınlarda 100.000'de 2,4'tür. Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık dört kat daha fazla görülmektedir. Her ne kadar erkelerde mesane kanseri insidansı fazla olsa da, kadınlarda mesane kanseri daha ileri evre ve daha kötü sağ kalım ile ilişkilidir. Yeni tanı alan mesane kanseri hastalarının yaklaşık %25'i tanı anında kasa invazedir. Bununla birlikte yüksek riskli kasa invaze olmayan mesane kanseri hastalarının %50 si zaman içinde kasa invaze olmaktadır. Kasa invaze mesane kanseri erkeklerde kadınlara göre üç kat fazla görülmektedir. Mesane kanseri en sık kafkas ırkında görülmesine rağmen Afro-Amerikanlarda daha kötü prognoza sahiptir.

ETYOLOJİ

Mesane kanseri gelişiminde kanserojen maruziyeti ve genetik yatkınlık en önemli neden olarak görülmektedir. Tütün kullanımı en yaygın risk faktörüdür. Erkeklerde vakaların %50-65'ine, kadınlarda %20-30'una neden olduğu tahmin edilmektedir. Sigara kullanım süresi ve miktarı ile orantılı olarak mesane kanseri riski sigara kullananlarda 2-3 kat daha fazladır.

Aromatik aminlere (benzidin, 4-aminobifenil, 2-naftilamin, 4-kloro toluidin), polisiklik aromatik hidrokarbonlara ve klorlu hidrokarbonlara mesleki maruziyet ikinci en önemli risk faktörüdür ve erkeklerdeki vakaların %10 undan sorumlu tutulmaktadır. Bu maruziyet esas olarak boya, metal ve petrol ürünlerini işleyen endüstriyel tesislerde çalışanlarda olmaktadır.

Genetik, radyasyon maruziyeti, diyet alışkanlıkları, mesane şistosomiasisi, kronik idrar yolu enfeksiyonunun da mesane kanseri gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir. Metabolik faktörler (hipertansiyon, vki yüksekliği, hipertansiyon, diabet) ve bazı ilaçların (siklofosfamid,pioglitazon) etkisi tam olarak bilinmemektedir.

PATOLOJİ VE EVRELEME

Tüm kasa invaze mesane kanserleri yüksek riskli ürotelyal karsinom sınıfındadır. Alttiplerin tanımlanması ise prognoza etkisi ve tedavi kararını vermede önem taşımaktadır.

1. Ürotelyal karsinom (vakaların %90'ı)
2. Parsiyel skuamöz ve/veya glandüler veya trofloblastik diferansiasyon içeren ürotelyal karsionom
3. Mikropapiller ürotelyal karsinom
4. Nested varyant ve mikrokistik ürotelyal karsinom
5. Plasmasitoid, giant cell, taşlı yüzük, diffüz, undifferansiye
6. Lenfoepitelyoma benzeri;
7. Küçük hücreli karsinom
8. Sarkotomoid ürotelyal karsinom
9. Ürotelyal karsinomun nöroendokrin varyantı
10. Diğer nadir görülen diferansiyasyonlar

Tablo 1. Mesane kanseri TNM evrelemesi

T- Primer Tümör
TX Primer tümör tespit edilemiyor T0 Primer tümör kanıtı yok Ta Noninvaziv papiller karsinom Tis Karsinoma in situ: "flat tümör" T1 Tümör subepitelyal bağ dokusunu invaze etmiş T2 Tümör kası invaze etmiş T2a Tümör süperfisyal kası invaze etmiş (iç yarısı) T2b Tümör derin kası invaze etmiş (dış yarısı) T3 Tümör perivezikal dokuyu invaze etmiş T3a Mikroskopik olarak T3b Makroskopik olarak(ekstravezikal kitle mevcut) T4 Tümör aşağıdakilerin herhangi birine invaze: Prostat, seminal vezikül, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar T4a Tümör prostat stroması, seminal vezikül, uterus veya vajinayı invaze etmiş T4b Tümör pelvik duvarı veya abdominal duvarı invaze etmiş
N- Bölgesel Lenf Nodları
Nx Bölgesel Lenf nodları değerlendirilemedi N0 Bölgesel lenf nodları invazyonu yok N1 Gerçek pelvise 1 adet lenf nodu metastazı (hipogastrik, obturator,eksternal iliak veya presakral) N2 Birde fazla gerçek pelviste bölgesel lenf nodu metastazı (hipogastrik, obturator,eksternal iliak veya presakral) N3 Ana iliak lenf nodların metastazı
M-Uzak Metastaz
M0 Uzak metastaz yok M1a Bölgesel olmayan lenf nodlarına metastaz M1b Diğer uzak metastazlar

Evrelemede WHO 2017 TNM sınıflandırması kullanılmaktadır **(Tablo 1).** Lenfovasküler damar invazyonu bağımsız risk faktörüdür. T2-4 tümörleri kasa invaze olan mesane kanseri grubunda yer almaktadır.

TANISAL DEĞERLENDİRME

Ağrısız makroskopik hematüri en sık görülen hastaneye başvuru nedenidir. Makroskopik veya mikroskobik hematüri vakaların %85-90'ında görülmektedir. Diğer semptomlar pollaküri, acil işeme hissi, dizüri özellikle ileri evre tümörlerde kemik metastazlarına bağlı kemik ağrısı, üreteral obstrüksiyona bağlı yan ağrısıdır. Dikkatli bimanuel muayene ile invaziv tümörlerde kitle palpe edilebilir. Kitlenin pelvik duvara fikse olup olmadığını anlamak adına anestezi altında muayene yapılabilir. Metastatik hastalıkta hepatomegali, supraklavikular lenf nodu, kemik fraktürleri de saptanabilir.

Sitoloji yüksek dereceli tümörler ve karsinoma in situ (CIS) olanlarda yüksek duyarlılığa sahiptir. Deneyimli patologlar ile duyarlılığı %90'lara ulaşmaktadır. Ancak pozitif sitolojinin üst üriner sistem tümörlerinin de bir belirtisi olabileceği unutulmamalıdır. İdrar yolu enfeksiyonu, mesane taşı ve intravezikal instilasyon sitolojinin değerlendirilmesini zorlaştırabilir. Negatif sitoloji tümörü dışlamamaktadır.

Ultrasonografinin mesane kanseri tanısında sensitivitesi oldukça yüksektir. Bu nedenle günlük pratikte ilk başvurulan tanı araçlarından biridir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ise mesane kanseri evrelemesinde en sık kullanılan görüntüleme teknikleridir. Lokal olarak lenf nodlarına, üst üriner sisteme veya uzak organlara tümör invazyonunun derecesini belirlemek için kullanılırlar. Hem BT hem de MRG, T3b ve üzeri tümörlerde lokal invazyonun değerlendirilmesi için kullanılabilir, ancak perivezikal yağlı dokunun mikroskobik invazyonunu doğru bir şekilde ayırt edemezler (T2'ye karşı T3a). Son yıllarda Vezikal Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (VI-RADS)'ni kullanan multiparametrik MRI (MPMRI) kasa invaziv olan ve olmayan mesane kanserlerinin ayırımında yüksek tanı oranları ile dikkat çekmektedir. Üst üriner sistem karsinomları için renal pelvis ve üreterlerin değerlendirilmesinde intravenöz kontrastlı ürografi görüntüler kullanılabilir. Hidronefroz varlığı ileri evre hastalık ve kötü prognoz ile ilişkili olabilir. BT ürografinin kontrendike olduğu durumlarda glomerüler filtrasyon oranı (GFR) 30'un üzerinde ise MR ürografi tercih edilir. Uzak metastaz incelemesi amacıyla toraks görüntülemesi mutlaka yapılmalıdır. Rutin Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)'in rolü şu anda mesane kanserinin evrelemesinde tanımlanmamıştır, ancak bazı çalışmalar ilerlemiş hastalıkta pelvik lenfadenopati düğümlerini saptamada artan hassasiyeti göstermektedir.

Herhangi bir görüntüleme ile saptanan mesane kitlesi olan hastaların histopatolojik tanısı ve evrelemesi sistoskopi, biyopsi ve/veya rezeksiyon yapılmalıdır.. Sistoskopik bulgular dikkatli bir şekilde doküment edilmeli tümörün yeri, boyutu, sayısı ve görünümü (papiller veya solid) tanımı yapılmalıdır. Histopatolojik tanı ve evreleme için en uygun yöntem tümörün transuretral yoldan rezeke edilmesidir. Görülen tüm

lezyonlar detrusor kas dokusunu da içine alacak şekilde rezeke edilmelidir. Kasa invaziv mesane kanserinden şüphelenilmesi durumunda ekzofitik tümör dokusu, tümör tabanı ve rezeksiyon alanlarının kenarları ayrı olarak patolojiye gönderilmelidir.

PROGNOSTİK BELİRTEÇLER

Radikal sistektomi ve lenf nodu diseksiyonu sonrası en önemli histopatolojik prognostik değişkenler tümör evresi ve lenf nodu invazyonu varlığıdır. Sistemik nüks pT2 için %20 -30, pT3 için %40, pT4 için >%50 ve lenf nodu pozitif hastalık için yaklaşık %70 oranında görülmektedir. Nükslerin çoğu operasyondan sonraki 2-3 yıl içerisinde ortaya çıkar.

Lenfovasküler invazyon (LVİ) %35 oranında görülmektedir, LVİ varlığı nüks ve kanser-spesifik mortaliteyi 1.5 kat artırmadır. Tümör lokalizasyonu da prognozla ilişkili bulunmuştur. Mesane boynu ve trigonda tümör varlığında lenf nodu invazyonu daha fazla görülmektedir.

Kanser genom atlası ve diğer çabalar, mesane kanseri biyolojisinin moleküler temelleri hakkında fikir sahibi olmamıza katkı sağlamıştır. İmmünohistokimya ile gösterilen PD-L1 ekspresyonu, bir miktar prediktif belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiş olsa da, ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Prospektif olarak onaylanmış prognostik ve prediktif moleküler biyobelirteçler, klinik ve patolojik verilere değerli katkılar sunacaktır.

TEDAVİ

Kasa invaze mesane kanseri hastalarında tedavi planlanırken birçok parametre gözönünde bulundurulmaktadır. Hastanın yaşı, ek hastalığı, ASA skoru, sosyakültürel düzeyi, kırılganlık skoru, geriatrik değerlendirilmesi göz önüne alınmalıdır.

Neoadjuvan Kemoterapi

Kasa invaze mesane kanserinin standart tedavisi radikal sistektomi ve lenf nodu diseksiyonu olması rağmen hastaların ancak %50 sinde 5 yıllık sağ kalım sağlanmaktadır. cN0M0 hastalığı olan hastalarda bu sonuçları iyileştirmek için 1980'lerden beri sisplatin bazlı neoadjuvan tedaviler kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda neoadjuvan sisplatin içeren kombinasyon kemoterapisinin genel sağ kalımı iyileştirdiği gösterilmiştir (beş yılda %5-8). pT2 ve daha düşük evredeki hastalarda sağ kalıma etkisi daha fazladır. Neoadjuvan kemoterapi (NAC) ile tedavi edilen hastalarda tedaviye yanıtı belirlemeyi amaçlayan görüntüleme çalışmalarında, iki siklustan sonra yanıtın öngörülebileceği gösterilmiştir. Kemoterapiden yararlanma olasılığı en yüksek olan hastaları belirlemek için güvenilir belirteçlere ihtiyaç vardır. NAC sonrası mümkün olan en kısa sürede radikal sistektomi yapmalıdır (ideali12 hafta içinde).

Neoadjuvan immünoterapi ile ilgili yapılan çalışmalar başarılı sonuçlarla umut vermektedir. PDL-1 inhibitörü pembroluzimab ile yapılan çalışmada %43 remisyon (pT0,) %54 patolojik yanıt (<pT2) sağladığı gösterilmiştir. Henüz kullanıma girmemiştir, sadece klinik çalışmalarda kullanılması önerilmektedir.

Radikal Sistektomi

Radikal sistektomi ve lenf nodu diseksiyonu kasa invaze mesane kanserinde altın

standart tedavidir. Operasyon kararı verilirken hastanın performans durumu ve ek hastalıkları dikkate alınmalıdır. Mesane kanserinde yaygın olarak kullanılan Charlson komorbidite indeksi perioperatif, genel mortalite ve kansere özgü mortalite için prognostik değere sahiptir. Radikal sistektomi operasyonu eğer hasta neoadjuvam tedavi almıyorsa ilk rezeksiyondan sonra üç ay içerisinde yapılmalıdır. Yapılan çalışmalar 12 ay üzerindeki gecikmelerin onkolojik sonuçlara olumsuz etkisinin olduğunu göstermiştir. Radikal sistektomi genel olarak T2–T4a, N0–Nx, M0 olan hastalara önerilmektedir. Yine tekrarlayan yüksek riskli, BCG'ye dirençli, BCG ile nükseden, BCG'ye yanıt vermeyen kasa invaziv olmayan mesane kanseri olan ve transuretral rezeksiyon ile kontrol edilemeyen büyük papiller tümörü olan hastalarda tercih edilmektedir.

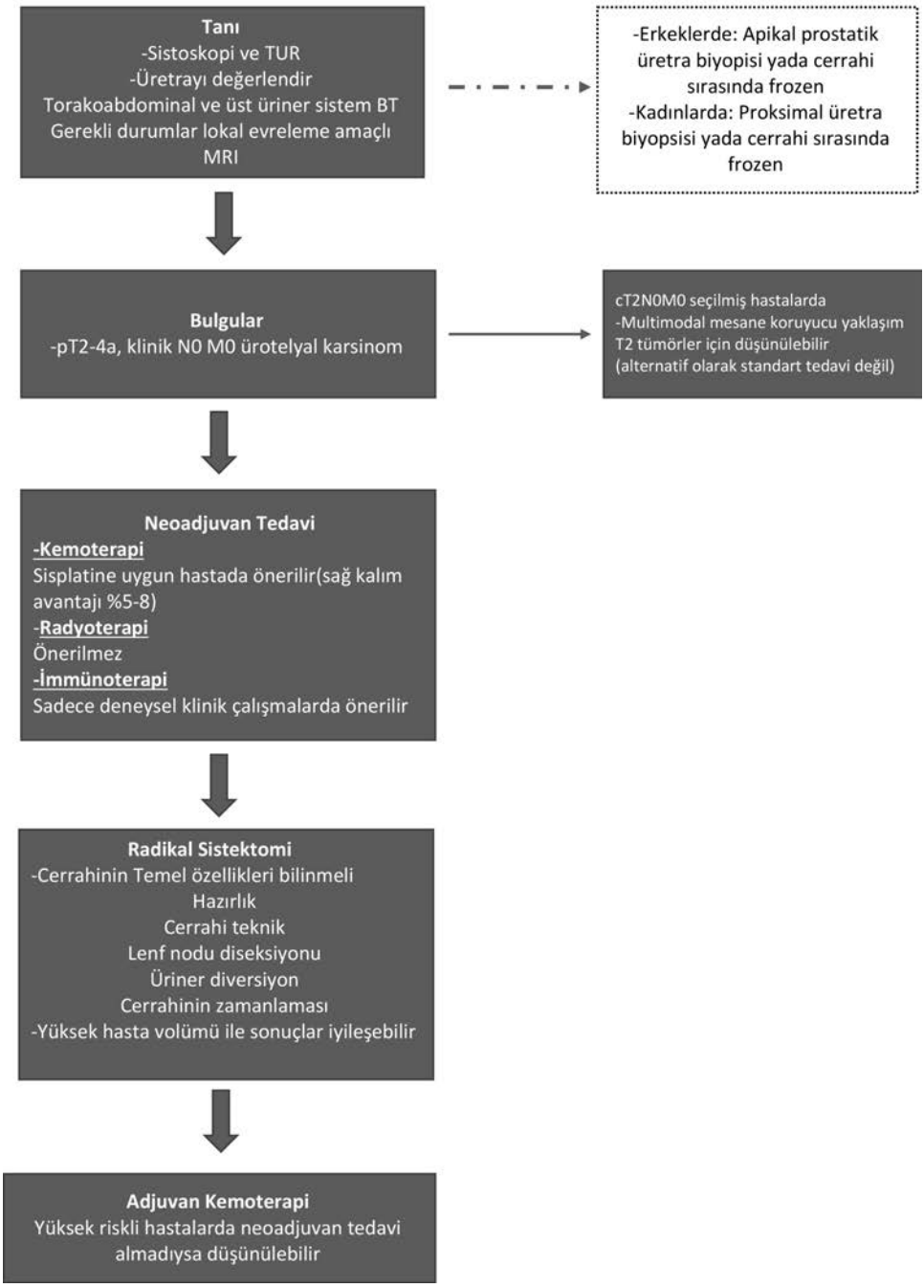
Operasyonda erkeklerde standart olarak mesane, prostat, seminal veziküller, distal üreterler ve bölgesel lenf nodları çıkarılırken; kadınlarda mesaneye ek olarak, uretra, vajinanın ilişkili kısmı, uterus, distal üreterler ve bölgesel lenf nodları çıkarılır. LN diseksiyonunun optimal sınırı bugüne kadar net belirlenememiştir. Standart LN diseksiyonunda, internal iliak, presakral, obturator fossa ve eksternal iliak nodları içerecek şekilde, üreter ve ana iliak arterin çaprazlandığı seviyeye kadar nodlar çıkarılmalıdır. Ekstended (genişletilmiş) lenf nodu diseksiyonunda üst seviye aortik bifurkasyon iken, süper extendedda bu seviye inferior mezanterik arterin aorttan çıktığı seviyedir. Çıkarılması gereken minimum LN sayısı hakkında kanıt düzeyi yüksek veriler olmamasına rağmen, sağkalım oranlarının çıkarılan LN sayısı ile korele olduğu gösterilmiştir.

Laparoskopik ve robotik yardımlı laparoskopik sistektomi açık yaklaşıma alternatiftir, birbirlerine herhangi bir üstünlüğü gösterilmemiştir. Yapılan çalışmalar robotik ve açık yaklaşım arasında onkolojik sonuçlar ve majör komplikasyonlar açısından fark olmadığını göstermiştir. Cerrahi teknikten ziyade merkezin vaka sayısı ve cerrahın tecrübesi sonuçlar üzerinde etkilidir. Daha düşük komplikasyon oranları nedeniyle yılda en az 10 tercihen 20 radikal sistektomi uygulanan merkezlerde operasyonun yapılması önerilmektedir.

Radikal sistektomi sonrası farklı üriner diversiyon seçenekleri bulunmaktadır. Abdominal diversiyon yöntemleri (Üreterokütanostomi, ileal konduit vb.), uretral diversiyon yöntemleri (ortotopik üriner diversiyonlar vb.) ve rektosigmoid diversiyonlar seçenekler arasındadır. Yaş, komorbidite, tümörün evresi, kardiak ve pulmoner fonksiyonel durum, sosyo-ekonomik seviye, hasta tercihi gibi birçok etken üriner diversiyon yöntem seçimini etkilemektedir.

Kasa invaze mesane kanseri olan hastalara standart olarak cinsel işlev koruyucu radikal sistektomi yöntemleri önerilmemelidir. Hasta seçimi çok dikkatli yapılmalıdır. Hasta seçiminde organa sınırlı hastalık olmasına; erkeklerde prostat, prostatik uretra veya mesane boynu seviyesinde herhangi bir tümör olmamasına; kadınlarda ise evre pT4 olmamasına dikkat edilmelidir. Erkeklerde seksüel fonksiyonu korumak için prostat, kapsül, seminal vezikül ve sinir koruyucu teknikler bulunmaktadır; ancak şimdiye kadar hiçbi-

Tablo 2. T2-T4a, N0, M0 mesane kanseri hastalarında tedavi algoritmi



rinin birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir. Kadınlarda pelvik organların korunmasına yönelik yeterli veri bulunmamaktadır.

Radikal sistektomi öncesi barsak temizliği gerekliliği tartışmalıdır, uygulanmasının avantaj sağlamadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Cerrahi sonrasında erken mobilizasyon, erken oral alım, metoklopramid ile gastrointestinal stimülasyon ve sakız çiğnemek barsak iyileşme süresini kısaltarak komplikasyon oranını azaltmaktadır. Yine, cerrahi sonrası erken iyileşme (ERAS) protokolünün parçası olarak venöz tromboembolizm (VTE) profilaksisi verilmesinin uygun olacağını gösteren çalışmalar mevcuttur. Düşük moleküler ağırlıklı heparin gibi farmakolojik ajanlar, radikal sistektomi yapılacak hastalara ameliyattan sonraki ilk günden başlayarak 4 haftalık süre boyunca verilmelidir.

Adjuvan Kemoterapi

Sisplatin bazlı neoadjuvan kemoterapi almamış ve sistektomi sırasında organa sınırlı olmayan (pT3/T4 ve/veya N+) hastalığı olan uygun hastalara adjuvan sisplatin bazlı kemoterapi önerilebilir. Adjuvan kemoterapi doğru patolojik evrelemeden sonra uygulanmaktadır. Adjuvan kemoterapinin rutin kullanımını destekleyecek sınırlı sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır ve örneklem büyüklüğü yeterli değildir. Hastalara radikal sistektomi öncesi olası adjuvan kemoterapi seçenekleri açısından bilgi verilmelidir.

Adjuvan İmmünoterapi

PD-1/PD-L1 kontrol noktası inhibitörlerinin etkinliği değerlendiren randomize faz III çalışmalar devam etmektedir. Atezolizumab, nivolumab veya pembrolizumab'ın değerlendirildiği iki faz III çalışmasının ön sonuçları sunulmuştur. Hastalıksız sağkalıma etkisi olabileceği açısından umut vadetmektedir.

Mesane Koruyucu Yaklaşımlar

Transuretral Rezeksiyon (TUR) ve Parsiyel Sistektomi

Kasa invaziv mesane kanseri hastalarında mesane koruyucu yaklaşım oldukça sınırlıdır. Tümör yerleşimi uygun olan, <3 cm boyutlu, çok odaklı CIS olmayan, hidronefroz olmayan, yeterli mesane fonksiyonu olan ve rezidüel T1 veya daha yüksek evre tümör olmayan hastalara parsiyel sistektomi veya maksimal TUR önerilebilir. Bu şekilde tedavi edilenlerin yaklaşık %40'ına nihayetinde sistektomi gerekeceği ve mesane kanseri mortalite riskinin yüksek olabileceği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Tümör derinliği yalnızca yüzeyel kas tabakasıyla sınırlıysa ve rezidüel tümör için yeniden evreleme biyopsileri negatifse transuretral rezeksiyon tek başına bir seçenek olabilir. Radikal sistektominin komorbiditeler nedeniyle uygulanamadığı ve tercih eden hastalara, tek başına veya multimodal mesane koruyucu yaklaşımın bir parçası olarak sunulabilir. Bu hastalarda, mesane tümörünün maksimal transüretral rezeksiyonu ve multifokal hastalık/karsinoma in situ değerlendirmesi yapılmalıdır.

Radyoterapi

Radyoterapinin kasa invaziv mesane kanserinde tek başına kullanımı oldukça sınırlı-

dır. Yalnızca sistektomiye uygun olmayan hasta grubunda düşünülmelidir. Radyoterapi, lokal invazyon nedeniyle transüretral rezeksiyon ile kontrol sağlanamadığında tümöre bağlı kanamayı durdurmak için de kullanılabilir.

Kemoterapi

Kemoterapi tek başına nadiren tam remisyon sağlamaktadır. Bazı serilerde %56'ya varan bir klinik tam yanıt oranı bildirilmektedir. Ancak, lokalize mesane kanserinde hiçbir zaman primer tedavi olarak önerilmemelidir.

Trimodal Mesane Koruyucu Yaklaşım

Trimodal tedavi (TMT); transuretral rezeksiyon, kemoterapi ve radyoterapinin kombinasyonundan oluşmaktadır. TUR ile RT'yi kombine etmenin amacı, mesanede ve komşu lenf düğümlerinde maksimum lokal tümör kontrolünü sağlamaktır. Kemoterapinin eklenmesi ise RT'nin etkisini artırmaktadır. Platin bazlı kombinasyon kemoterapisi ile mikrometastazlar hedeflenmektedir. TMT ile hedef, onkolojik sonuçtan ödün vermeden mesaneyi korumak ve hayat kalitesini artırmaktır. Şu ana kadar TMT'nin radikal sistektomi ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

Tedavinin tamamlanmasının ardından, bilgisayarlı tomografi taramaları, sistoskopi ve idrar sitolojisi ile düzenli takip yapılmalıdır. Tedavi sonrasında rezidüel ve nüks kasa invaziv mesane kanseri olan hastalarda kurtarma radikal sistektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır.

Metastatik Hastalıkta Tedavi

Primer tümörün patolojik evresine ve len nodu tutulumuna bağlı olarak, kasa invaze mesane kanserli hastaların yaklaşık yarısında radikal sistektomi sonrasında nüks görülmektedir. Tanı anında ise hastaların %10-15'i metastatiktir. Herhangi bir tedavi almayan hasta grubunda ortalama sağkalım 3-6 ay arasındadır. Performans durumunun kötü olması, visseral metastaz varlığı ve sayısı, albümin ve hemoglobin düşüklükleri sağ kalım açısından kötü prognostik faktörlerdir.

Metastatik mesane kanseri hastaları sisplatine uygun hastalar, karboplatine uygun hastalar (sisplatine uygun olmayan), herhangi bir platin bazlı kemoterapiye uygun olmayan hastalar olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Performans skoru>1, GFR ≤ 60 mL/min, grade ≥ 2 duyu kaybı, grade ≥2 periferal nöropati veya New York Kalp Birliği (NYHA) evre III kalp yetersizliği kriterlerinden en az birinin olması hastanın sisplatin bazlı kemoterapiye uygun olmadığının göstergesidir. Hastaların sadece %50'si sisplatin bazlı tedaviye uygundur. Herhangi bir platin bazlı tedaviye uygun olmayan hasta grubu için kısıtlı veri bulunmaktadır. Bu hasta grubunda prognoz oldukça kötüdür. Genellikle sistemik tedavi yerine destekleyici tedaviler kullanılmaktadır.

TAKİP

Optimal hasta takibi yapabilmek için hastalığın doğal nüks zamanının, olası nüks yerinin bilinmesi önemlidir. Yine üriner diversiyona bağlı fonksiyonel değerlendirme ve nüks durumunda olası tedavi

yöntemlerinin bilinmesi, takip sıklığını ve yöntemlerini belirlemede önemlidir. Mevcut takip protokolleri, retrospektif verilere göre geliştirilen nüks modellerine dayanmaktadır. Radikal sistektomili hastalarda %5-15 oranında pelvik nüks ve genellikle ilk iki yıl içerisinde görülmektedir. Pelvik nüks olan hastalarda prognoz kötüdür. Tedaviye rağmen ortalama sağ kalım 4-6 ay arasındadır. Yine üst üriner sistemde %4-10 oranında nüks görülmektedir.

Hastaların yaklaşık yarısında ise uzak metastazlar görülmektedir. Bu durum için en önemli iki prognostik gösterge patolojik evre ve lenf nodu tutulumudur. Lenf nodları, akciğer, karaciğer ve kemik olası metastaz bölgeleridir. Uzak metastazların %90'ı ilk üç yıl içerisinde görülmektedir. Takiplerinde uzak metastaz gelişen platin bazlı tedavi başlanan hastalarda ortalama sağ kalım 9-26 ay arasındadır.

Bu nedenle hastaların ilk üç yıl 6 ayda bir sonrasında yıllık BT ile kontrolleri yapılmalıdır. Multifokal hastalığı, CIS'li kasa invaze olmayan mesane kanseri hastaların veya pozitif üreter sınırları olan hastalarda, üst üriner sistemde nüks daha fazla görülmektedir.

Onkolojik takibin yanında üriner diversiyonlar nedeniyle hastalar fonksiyonel açıdan da takip edilmelidir. Takipte ilk beş yıl içerisinde hastaların %45'inde üriner diversiyona bağlı komplikasyonlar görülmektedir. B12 vitamin eksikliği, metabolik asidoz, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme, üriner enfeksiyonlar, üriner sistem taşları, üreterontestinal anastomoz darlığı, stoma komplikasyonları en sık görülen komplikasyonlardır.

KAYNAKLAR

1. Campbell-Walsh Urology 12. Baskı
2. EAU kasa invaze mesane kanseri klavuzu
3. Smith and Tanago's Genel Üroloji
4. AUA kasa invaze mesane kanseri kılavuzu

Üriner Diversiyonlar ve Rekonstrüksiyonlar

Kadir TÜRKÖLMEZ

47 Bölüm

Radikal sistektomi (RS) ile birlikte yapılan pelvik lenfadenektomi (PL) ve üriner diversiyon, kas invazif ürotelyal mesane kanserli hastalarda standart yaklaşım olup, yapılan bu işlem ciddi oranda postoperatif morbiditeye neden olmakta (1,2), çoğunlukla bu sıkıntılar üriner diversiyonlara bağlanmaktadır (3-5). Robotik yardımlı RS (RYRS) daha minimal invazif bir yaklaşım olup diversiyonlar ekstakorporeal, intrakorporeal veya hybrid olarak yapılmaktadır. RYRS; birçok çalışmada daha az kan kaybı, düşük transfüzyon oranı, azalmış opiod ihtiyacı, erken ambulasyon ve daha az ağrı ile ilişkili bulunmuştur (6-9). Tüm bu olumlu gelişmelere ragmen, RYRS yapılan hastalarda da ciddi oranda üriner diverisyonlara bağlı olarak komplikasyonlar görülmektedir. Johar ve ark. uluslararası robotik sistektomi ortaklığının 939 RYRS yapılan hastasının verilerini değerlendirmiştir (10). Yapılan değerlendirme sonucunda, bu minimal invazif işlemde bile sırasıyla 30 ve 90. günde %41 ve %48 oranında komplikasyon izlenmektedir. Hastaların %20`sinde grade 3 ve üzeri komplikasyonlar görülmüş, 90 gün içinde hastaların %4,2`si kaybedilmiştir. Sonuç olarak bakıldığında RYRS yapılan hastalarda üriner diversiyon bağımlı komplikasyonlar sık görülmekte, bu sıklık açık seriler ile benzerlik göstermektedir.

Tüm üriner diverisyonlar nonkontinan kutanöz diversiyonlar (NKD), kontinan kutanöz diverisyonlar (KKD) ve kontinan ortotopik diversiyonlar (KOD) olarak sınıflandırılabilir. Şu an için önerilecek optimal bir üriner diverisyon bulunmamakla birlikte ideal diverisyon tanımı; düşük dolum ve boşaltım basıncı, yüksek komplians, duyu hissinin mevcut olması, kontinan ve volanter boşaltılabilen olarak yapılabilir. Uygulanacak diversiyon yöntemi seçildiğinde, cerrahın tekniği ve tecrübeside sonuca olumlu ya da olumsuz yönde katkıda bulunabilecektir. Optimal sonuçlar preoperatif, intraoperatif ve postoperatif faktörlere bağlı olup özellikle barsak ve üreter anastomozu ayrıntılı ve dikkatli yapılacak yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Düşük volumlü merkezlerde cerrahi ve diversiyona bağlı komplikasyonlar daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır (11). Üriner diverisyonların ta-

rihide işlemin kendisi gibi karışıktır. İlk kayıtlı RS 1887 yılında Köln`de Bardenheuer tarafından diversiyonsuz olarak yapılmış, Whitmore ve ark. 1962 yılında uzun dönem diverisyon sonuçlarını yayınlamış ve günümüzde ise artık intrakorporeal diversiyon sonuçları bildirilmeye başlanmıştır (12).

PREOPERATİF HAZIRLIK

- Hasta Uyumu ve Eğitimi

Hastalar cerrahi öncesi düzeltilebilir medikal problemler yönünden değerlendirilmelidir. RS yapılacak hastaların %20`ye yakını düşük beslenme durumu altında opere edilmekte ve bu hastalarda ilk 90 gün ve tüm sebeplere bağlı ölüm daha sık olarak izlenmektedir (13). Lambert ve ark. hipoalbuminemi olan hastalarda kansere özgü sağkalım (KÖS) ve genel sağkalım (GS) oranlarının albumin seviyeleri normal hastalara göre daha çok etkilendiğini göstermişlerdir (14). Uygulanacak olan erken dönem hiperalimentasyonun bu hastalarda olumlu bir etkisi gösterilememiştir (15). RS öncesi yapılacak hasta eğitimi ve oryantasyonu sayesinde hastalarda postoperatif dönemde erken ambulasyon ve adaptasyonun mümkün olabileceği gösterilmiştir (16). Benzer olarak erken mobilizasyon, solunum egzersizleri ve stomal bilgilendirme, hastalara özellikle erken postoperatif dönemde faydalı olacaktır.

- Barsak Hazırlığı

Barsak hazırlığı, özellikle yara yeri enfeksiyonları, enterik anastomoz kaçakları ve intra-abdominal enfeksiyonları önlediği gerekçesiyle halen kullanılmaktadır. Güncel bir makalede özellikle GoLLYTELY solüsyonunun kullanımı ile yukarıda bahsedilen komplikasyonlarda herhangi bir azalma gösterilememiştir (17). Randomize prospektif bir çalışmada hastaların bir kısmına 3 gün boyunca barsak hazırlığı yapılmış, geri kalan kısmı ise sadece önceki geceden aç bekletilerek operasyona alınmıştır. Gruplar arası komplikasyonlar açısından herhangi bir fark gösterilememiştir (18). Bu çalışmalara bakılarak mekanik barsak hazırlığının komplikasyonları önlemede çok etkili olmadığına kanaat getirilebilir. Ancak yukarıda bahsedilen çalışmalar ileal diversiyonlarla ilgili olup kolonik diversiyonlar için genelleme yapılması doğru olmayacaktır.

- Antibakteriyel Tedavi

Postoperatif dönemde izlenen enfeksiyonlar oldukça sık olup hastaların neredeyse %25`ini etkilemektedir (4). Bu nedenle hastalarda gelişebilecek bu komplikasyona karşı tedbir amaçlı profilaktik antibiyotik kullanımı elde yeteri kadar kanıt olmasa da önerilmektedir. Özellikle kullanılacak olan ajanların hangisi olması gerektiği, ne kadar süre ve dozda kullanılması gerektiği aydınlatılamamış bir konu olarak kalmaya devam etmektedir. Bu konuda yayınlanan güncel kılavuzlar RS operasyonu esnasında, tekniğin açık, laparoskopik veya robotic olmasına bakılmadan üriner ve gastrointestinal sistem açılacağından dolayı ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımını önermişlerdir (19). Alternatif antibiyotikler, özellikle beta-laktam allerjisi olanlar için aminoglikozidler ve metranidazolün

kombinasyonudur.

- Venöz Tromboemboli Profilaksisi

Derin ven trombüsü (DVT), RS sonrası sık görülen, en ciddi komplikasyon olarak pulmoner emboliye (PE) yol açan ve PE sonucu bu hastalarda ciddi oranda postoperatif mortaliteye neden olabilen bir durumdur. Clement ve ark`ın prospektif olarak yaptıkları bir çalışmada erken ambulasyon, bacak kompresyonu ve 15 gün düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanımının postoperatif DVT gelişim üzerine etkilerini ürolojik kanser cerrahisi uygulanacak olan 583 hastada değerlendirmiştir (20). Hastalara postoperatif 7.gün Doppler USG çekilmiş ve DVT ile PE sıklığı sırasıyla %7,4 ve %2,2 olarak tespit edilmiştir. Çoklu değer analizinde RS, DVT ve PE gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur. Günümüzde RS hastalarına, ister açık ister minimal invazif olsun, cerrahi öncesi mutlaka düşük molekül ağırlıklı heparin ve bacak kompresyonu önerilemektedir (21). Net olarak cevaplanamayan konu ise uygulanacak olan bu profilaksinin ne kadar sürmesi gerektiğidir.

BARSAK SEGMENT`İNİN SEÇİMİ

Tüm barsak segmentleri üriner diversiyon için kullanılabilir olsa da renal fonksiyon, geçirilmiş cerrahi, radyoterapi (RT) öyküsü ve uygulanacak olan diversiyonun tipi belirleyici rol oynamaktadır. Her segmentin kendine özgü elektrolit anormallikleri ve asit-baz bozuklukları vardır.

Mide`nin barsak segmentlerine gore avantajı, üriner bileşiklere karşı daha az geçirgen olması ve idrarı asidik hale getirmesinde dolayı bakteriüri riskini azaltmasıdır (22). İdrar proton ve Cl aracılığıyla asidifiye edildiğinden hipokloremik metabolik alkaloz gelişimi birçok hastada izlenmektedir. Bu nedenle kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda, bikarbonat atılımı defektif olduğundan dolayı bu tip diversiyondan kaçınılmalıdır. Aşırı asit üretimi olan hastalarda hematüri-dizüri sendromu izlenmektedir.

Jejenum`un kullanımı ciddi elektrolit dengesizlikleri nedeniyle tercih edilmemektedir. Özellikle artmış Na ve Cl atılımı ve artmış K ile H geri emilimi bu hastalarda sık olarak izlenmektedir. Na atılımının artması, su kaybını beraberinde getirecek ve hastada ciddi dehidratasyon gelişme ihtimali artacaktır. Sonuç olarak hipokloremik, hiponatremik ve hiperkalemik metabolik asidoz riski ciddi olarak artacaktır (23).

İleum ile kolon en çok tercih edilen barsak segmentleridir. İyi mezenterik kan akımı ve mobilizasyonun daha kolay olması ile minimal asit-baz ve elektrolit dengesizliği bu tercihte ana nedendir. Bu hastalarda amonyum klorid emilimi artar ve hiperkloremik metabolik asidoz görülme oranı belirgin hale gelebilir. Bunu önlemek için hidrasyon, idrar stazını önleme ve gerektiğinde alkalizasyon kullanılabilir. İleum segmentinin çıkartılması ile ilgili diğer bir potansiyel komplikasyon ise, yağ ve B12 malabsorbsiyonu ile diaredir.

ÜRİNER DİVERSİYON TİPLERİ

Üriner diversiyonlar; NKD, KKD ve KOD olmak üzere 3`e ayrılmaktadır.

- Non Kontinan Kutanöz Diversiyonlar (NKD)

NKD`ler, ileum veya kolonun kısa bir segmentinin izoperistaltik olarak hazırlanması ile yapılmakta, üreterler proksimal kısma anastomoz edilmekte, distal segment ise kutanöz stoma olarak kullanılmaktadır. Cilde bir kollektör (Ürostomi torbası), cilt yapıştırıcıları kullanılarak yerleştirilir ve idrarın kaçak olmadan birikimi sağlanmaktadır. NKD`lerin avantajı, işlemin daha kolay olması, operasyonun daha kısa sürmesi ve beraberinde daha düşük komplikasyon oranıdır. NKD`lerin tercih edildiği durumlar; KBY hastaları, kontinan diversiyona bakamayacak hastalar, lokal ileri hastalar, komorbiditesi fazla olup operasyon süresinin kısa tutulması gereken hastalar ve postoperatif dönemde çabuk iyileşmesi beklenen hastalar olarak özetlenebilir. Cerrahi öncesi hasta bilgilendirilmeli, stoma sahası işaretlenerek hızlı bir adaptasyon ve öğrenim aşamasından geçirilmesi hasta için önemlidir. Stoma uygunsuz bir alana yapılırsa, bu idrar kaçağına bağlı hayat kalite problemi ve dermatolojik rahatsızlıklara yol açacaktır. NKD ile görülebilecek komplikasyonlar ateşli idrar yolu enfeksiyonları (İYE), parastomal herni, stomal darlık ve uzun dönemde KBY`dir. Bu hastalarda KBY`ye yol açabilecek nedenler ureter anastomoz darlıkları, reflü, kronik İYE, ciddi metabolik asidoz, stomal darlık ve önceden mevcut olan renal fonksiyon bozukluğudur.

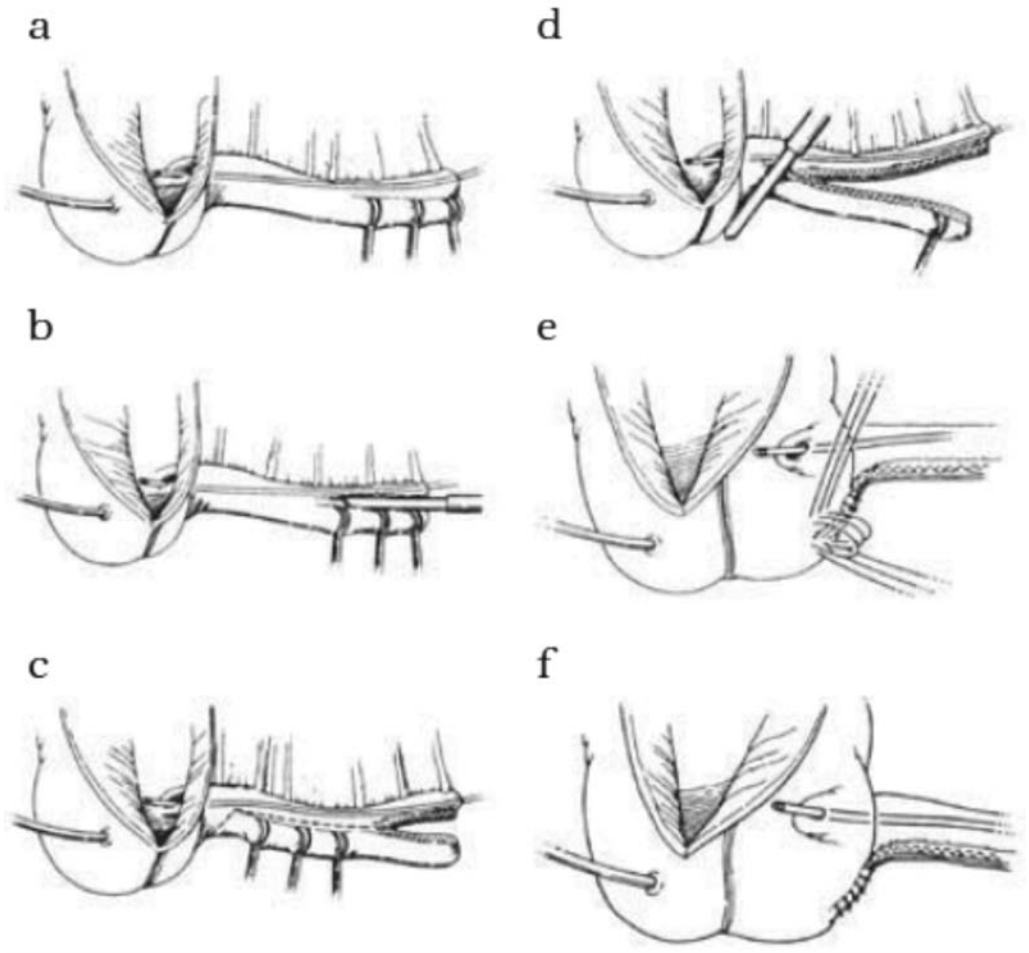
İleal kondiütler, Bricker tarafından 1950`de ortaya atıldığından beri en sık kullanılan üriner diversiyon haline gelmiştir (24). Seçilecek olan ileal segment, yağ ve B12 vitamini malabsorbsiyonuna yol açmamak için ileo-çekal valv`den en az 15 cm uzak olmalı, uzunluğu 15-20 cm arasında tutulmalıdır. Hazırlanan segment ilk başta irrige edilmekte, proksimal kısmı kapatılmaktadır. Üreterler proksimal kesime uçyan olacak şekilde, reflülü teknik kullanılarak, 6-8 F bir beslenme tüpü veya DJ kateter üzerinden anastomoz edilir. Distal segment ise rektus fasyasının üzerinden cilde getirilip gül goncası olacak şekilde anastomoz edilir. Obez hastalarda cilt duvarının kalın olması ve mezenterin gerilmesine bağlı olarak bu işlem daha zor olabilir (25).

Kolon conduit, ileal kondüitin kullanılamadığı durumlarda güvenli bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle RT alan hastalarda, ileal kondüitlerde ciddi oranda üreter darlığı ve idrar kaçağı izlendiği için, özellikle transvers kolon kullanılarak bu işlem gerçekleştirilebilir. Komplikasyon oranları ileal kondüite benzer olsa da reflülü olmayan anastomoz bu hastalarda daha kolaydır.

Sonuç olarak RS yapılan hastalarda, NKD`ler güvenli ve kabul edilir komplikasyon oranlarına sahip bir diversiyon yöntemidir (26). Unutulmaması gereken, bu işlemde vücut imajının dışta bir kollektör bulunmasına bağlı olarak bozulacağıdır.

- Kontinan Kutanöz Diversiyonlar

Bu işlemde bir barsak segmenti kullanılarak geniş bir internal rezervuar meydana getirilir ve cilt seviyesine kontinan bir stoma ile anastomoz gerçekleştirilir. İlk olarak 1950`li yıllarda yapılsa da, 1980`lerin başlarında bu yöntem daha çok kullanılan bir yöntem halini almıştır (27). Bu işlemde özellikle stoma anastomozu önemli kabul edilmektedir. Stoma için appendiks veya



Şekil 1. Tüm çıkan kolon ve 10 cm`lik ileum izole edilir. Appendektomi yapılır ve kolon antimezenterik hattan açılır. İleum çift taraftan imbrike edilip fazla ileum segmenti çıkarılır (Wiking Mansson, Thomas Davidsson, Fredrik Liedberg, Asa Mansson, Bjorn Wullt. Lower Urinary Tract Reconstruction. Invasive Bladder Cancer, 1st Edition, Editör: Francesco Pagano, Springer 2007; 239-77)

daraltılmış ileum (Mitrafanoff veya Monti yöntemi), terminal ileumun ileo-çekal valv ve flep valvleri (Kock poşu) kullanılmaktadır (28). Stoma, anterior karın duvarına veya umblikusa yapılmaktadır. Özellikle KOD`ların kontrendike olduğu; daha önceden pelvik cerrahi veya RT geçirmiş olmak ile prostat ya da mesane boynunda tümör bulunması durumunda tercih edilebilir.

Indiana poş ilk olarak 1985 yılında tanımlanmış, zamanla modifiye edilmiştir (Şekil 1) (29). Bu işlemde; ileal segment ileo-çekal valv seviyesine kadar plike edilmekte, bu sayede kontinan bir stoma yapılmakta, detübülerize edilen kolon ise düşük basınçlı bir rezervuar olarak kullanılmaktadır (30). İşlemin kolaylığının yanı sıra uzun dönemde bildirilen %98`lik bir kontinans oranıda



Şekil 2. 10-15 cm`lik çıkan kolon ve eşit boyda iki ileum segmenti ile serbest 20 cm`lik ileum segmenti izole edilir. Serbest ileumun ileo-çekal valv`den içeri alınır ve stapler yardımı ile sabitlenir. Dışarıda kalan segment ise umbilikusa anastomoz edilir. (Wiking Mansson, Thomas Davidsson, Fredrik Liedberg, Asa Mansson, Bjorn Wullt. Lower Urinary Tract Reconstruction. Invasive Bladder Cancer, 1st Edition, Editör: Francesco Pagano, Springer 2007; 239-77)

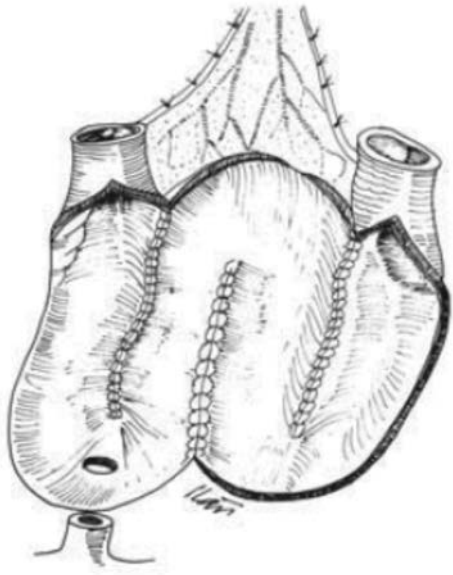
bu yöntemi cazip kılmaktadır (31). Blute ve ark %15 reoperasyon oranı bildirmiş, geç komplikasyon oranı ise %17 olarak tespit edilmiştir (32). Bu komplikasyonlar; stomal darlık ve herni, poş taşı, inkontinans ve KBY olarak bildirilmiştir.

Kock poş, KKD olarak kullanılan diğer bir yöntemdir (Şekil 2). İleo-çekal valv kontinan bir kateterize edilebilir stoma oluşturmak için kullanılmıştır. Bununla birlikte intusepsiyonlu nipple valv tekniği ile kontinans ve anti-reflü sağlanmıştır. Ancak yüksek komplikasyon ve reoperasyon oranları nedeniyle günümüzde çok tercih edilmemektedir (33).

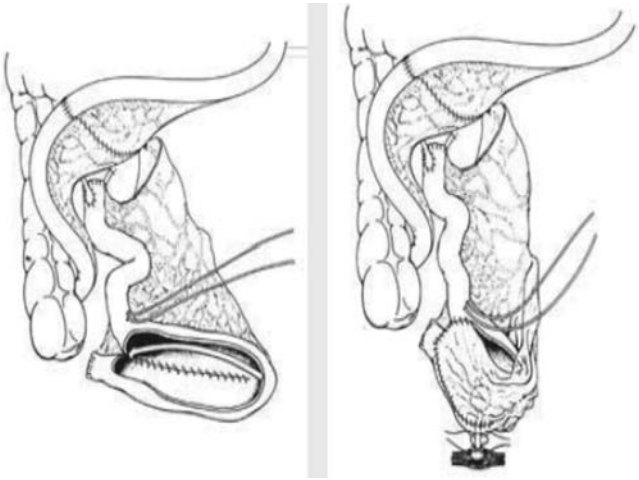
- Kontinan Ortotopik Diversiyonlar

KKD`lerde olduğu gibi, burada da yüksek kapasiteli bir rezervuar oluşturulmaktadır. Bu işlemde kontinans mekanizması eldeki mevcut eksternal üretral sfinkter (EÜS) ile sağlanmaktadır. Doğal mesaneye benzer bir diversiyon oluşturulurken aynı zamanda normale yakın işeme, daha iyi bir vücut imajı ile hastalar kendini daha iyi hissetmektedir (34). 1980`li yıllardan itibaren birçok KOD tipi ortaya sunulmuş ancak henüz optimal bir diversiyona ulaşılmış değildir.

İlk KOD Hautmann tarafından tarif edilmiştir (Şekil 3). Bu yöntemde 60-80 cm



Şekil 3.70 cm`lik ileum segmenti izole edilir. İleum antimezenterik olarak açılır ve W olacak şekilde rekonstrükte edilir. Üreterler direk anastomoz edilir. Düğme deliği şeklinde bir delik açılarak üretra anastomozu yapılır. (Wiking Mansson, Thomas Davidsson, Fredrik Liedberg, Asa Mansson, Bjorn Wullt. Lower Urinary Tract Reconstruction. Invasive Bladder Cancer, 1st Edition, Editör: Francesco Pagano, Springer 2007; 239-77)



Şekil 4. 60-65 cm`lik ileum izole edilir ve 45 cm`lik kısım antimezenterik hattan açılır ve U şekli verilir. Afferent ileum intakt bırakılır ve üreterler anastomoz edilir. En kaudal kısımda üretra anastomozu için düğme deliği şeklinde delik açılır. (Wiking Mansson, Thomas Davidsson, Fredrik Liedberg, Asa Mansson, Bjorn Wullt. Lower Urinary Tract Reconstruction. Invasive Bladder Cancer, 1st Edition, Editör: Francesco Pagano, Springer 2007; 239-77)

arasındaki ileum detübülerize edilir ve W şeklinde hazırlanarak sferik bir poş oluşturacak şekilde rekonstrükte edilir. Üreterler ya direk olarak poşa ya da izoperistaltik tübülerize ileuma anastomoz edilmektedir. Bu baca modifikasyonu ile anastomoz darlıkları daha az izlenmiş ve üreteral reflü oranları azaltılmıştır (35,36). Özellikle bu işlemde bacanın diğer bir önemi ise üreterlerin gergin olmadan anastomoz edilebilmesi, üreteral angulasyonun önlenmesi ve mobilizasyona bağlı olarak iskemik hale gelmesinin önüne geçilmesidir. Rekonstrükte edilen poş, üreter anastomozundan sonra üretraya anastomoz edilir. Bu hastalarda idrarın boşaltılması eksternal üretral sfinkterin gevşetilmesi ve onunla eş zamanlı valsalva veya crede manevrası ile sağlanmaktadır. Hautmann ilk 290 hastalık serisinde erken ve geç komplikasyon oranlarını sırasıyla %15,4 ve %23,4 olarak vermiştir. Hastaların %95`i kontinan olup, %4 hastada ise temiz aralıklı kateter (TAK) gereksinimi olmuştur (37).

Studer tarafından tarif edilen KOD ise 60 cm ileum kullanılarak yapılmaktadır (Şekil 4). Distal 40 cm`lik kısmı detübülerize edilir, U şekline getirilip sferik olacak şekilde rekonstrükte edimektedir. Proksimal 20 cm`lik bölüm, baca olarak kullanılıp, üreterler bu bölüme anastomoz edilmektedir (38). Studer ve ark. 'larının serisinde, 1 yılda gündüz kontinans oranı %90, 2 yılda gece kontinans oranı ise %80 olarak bildirilmiş, major komplikasyon oranı ise %15 olarak bildirilmiştir.

DİVERSİYON SEÇİMİ VE KRİTERLERİ

Üriner diversiyon seçimi komplike bir karar olup bu seçimde hastanın yaşı, mental durumu, fiziksel durumu, böbrek fonksiyonu, hastanın tercihi, cerrahın tecrübesi, kanserin evresi, prognoz ve önceki tedaviler önemli yer tutmaktadır. Hastaların önemli bir kısmı diversiyonlara uygun seçim ve planlama ile adapte olmaktadır. Eğer RS

amacı palyasyonu içeriyorsa ilk düşünülmesi gereken en basit diversiyon tipidir. Eğer mevcut kanserin tedavisi mümkünse her türlü diversiyon hastaya uygulanabilir. Geniş tek merkezli bir histopatolojik çalışmada, Stein ve ark. mesane boynu tutulumunun üretra ve vajen tutulumu ile birliktelik gösterme ihtimalinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (39). Üretradan, cerrahi sırasında gönderilecek frozen analizi ile üretral tutulum ve ileri dönem üretral rekürrens hakkında net bir bilgiye ulaşmak mümkün olacaktır (40). Cerrahi sırasında frozen analizinin pozitif olması ve prostat stromal tutulumu ileride yüksek oranda üretra rekürrensine neden olacağı için, KOD uygulaması bu hastalarda kontrendikedir (41). Birçok hasta KOD yönünde ilerlemek istese de bu yönteminde rölatif ve mutlak kontrendikasyonları olduğunu unutmamak gerekmektedir. Mutlak kontrendikasyonlar içine üretranın tümöral infiltrasyonu, karaciğer ve renal fonksiyonların yetersizliği, kendine kateterizasyon yapamayacak durumdaki hastalar ve bu işleme uyum gösteremeyecek hastalar dahil edilebilir. Rölatif kontrendikasyon olarak ise ileri yaş, pelvik RT almış olması, postoperatif KT ihtiyacı, inflamatuar barsak hastalığı ve anormal üretra sayılabilir. Kontinan diversiyon planlanan her hasta kendi kendine kateterizasyon yapabilecek yeterlilikte olmalı, bu özellikle bayan hastalar için daha da önemlidir. Bu hastalarda unutulmaması gereken diğer bir nokta ise rezervuara olan sıvı kaybı ve birçok solütün yeniden emilmesi nedeniyle iyi renal rezerv ve konsantrasyon kabiliyetinin olması gerektiğidir. Kontinan diversiyonlar için, minimum kreatinin klirensi minimum 40-50 ml/dk olmalı veya serum kreatinin en fazla 2,0 mg/dl olmalıdır. Bu seviyenin üstünde değerleri olan hastalar mutlaka kontinan diversiyonlar açısından daha dikkatli değerlendirilmelidir (33). İleri yaş, her ne kadar bir rölatif kontrendikasyon olarak bildirilmişse de, hastanın değerlendirilmesinde günümüzde artık psikolojik ve fizyolojik değerlendirme daha önem kazanmıştır. Yapılan analizde yaş, kontinans için bağımsız bir prediktör olarak bulunmamıştır (42). Ancak bu hastalarda boşaltımın tam sağlanamaması ve gece inkontinansı olma ihtimali daha fazladır. Kadınlarda KOD ile özellikle retansiyon ihtimali artmaktadır. Kadınların kendi kendini kateterizasyon ihtiyacı %20-40 arasında bildirilmektedir (43). Sonuç olarak diversiyon seçiminde KKD ve KOD arasında üretral anomali ve tümöral tutulum açısından fark bulunmamakta, bu durumlarda tercih KKD lehine olmalıdır.

BARSAK VE ÜRETERO-İNTESTİNAL ANASTOMOZLARI

Barsak anastomozu üriner diversiyonlar için kritik bir aşama olup postoperatif anastomoz kaçağı ciddi morbidite ve hatta mortaliteye dahi yol açabilmektedir. Güncel olarak bu komplikasyonun görülme oranı %1 olarak bildirilmektedir (44). Leung ve ark. elle ve stapler aracılığıyla yapılan anastomozlar arasında barsak tıkanıklığı, yara yeri enfeksiyonu ve anastomoz komplikasyonları açısından fark gösterememiş, sadece operasyon süresi stapler grubunda daha kısa bulunmuştur (45).

Üretero-intestinal anastomozların başarısı; yumuşak doku disseksiyonu, termal enerjinin üreter yakınında kullanılmaması, adventisya tabakasının korunması ve cerrahi tecrübeye bağlıdır (46). Üreter stentleri bu hastalarda anastomoz sırasında kullanılmakta, birçok çalışma üreter kaçağı ve darlığını azalttığını göstermişse de bu görüşün karşısında bulunan görüşlerde mevcuttur (47-49). Net olmayan diğer bir konu ise anastomoz sütürlerinin tek-tek veya devamlı halde atılmasıdır. Large ve ark. tek-tek ve devamlı olarak yapılan anastomozlarda sırasıyla %8,5 ve %12,7 oranında darlık tespit etmiş, enfeksiyon ve devamlı sutüre tekniğini darlık gelişimi için bağımsız değişken olarak bildirmişlerdir (50). Ancak kısıtlı sayıda çalışma nedeniyle bu veriler dikkatle değerlendirilmelidir.

KONTİNANS VE HAYAT KALİTESİ

Üriner diversiyonlar için diğer önemli bir konu ise kontinansın sağlanmasıdır. NKD için idrar kaçağı, stomanın uygun olmayan alana yapılması veya eksternal torbanın iyi yerleştirilememesine bağlı olabilir. Bu problemin üstesinden cerrahi öncesi ve sonrası enterostomal terapi ve doğru cerrahi teknik ile gelinebilir. KKD için ise durum biraz daha farklıdır. Indiana poş uygulanan olgularda inkontinans riski düşük olsa da kateterizasyon zorluğu ile sık karşılaşılabilinmekte ve %15-20 hasta komplikasyonlar nedeniyle yeniden opere edilebilmektedir (23). Bu hastalarda kateterize edilen segment çok uzun bırakılmadan ve bükülmesi önlenerek cilde anastomoz edilmelidir. KOD hastalarında gündüz kontinans oranları %90 civarına yaklaşsa da hastalarda gece inkontinans oranı %25 oranında izlenmektedir. Gece inkontinansının etyolojisinde, EÜS hasarı, uykuda pelvik taban relaksasyonu, poşun kontraksiyonları, ilaçlar, uykuda üretra kapanma basıncının azalması ve gece idrar miktarının artması rol oynayabilir. Hastaların çoğunluğu gece kontinansı sağlamak için, geceleri 2-3 kere idrarını yapmalıdır. İnkontinansın yanı sıra erkeklerin %4-10`u ve kadınların %40`ında TAK gerektiren retansiyon gelişebilmektedir (37). Üretilen fazla mucus, bu hastalarda üretrayı tıkayarak poşun boşaltımını zorlaştırabilir.

RS uygulanan hastalarda hayat kalitesini değerlendirmek için elimizde optimal bir yöntem yoktur. İdrar kaçağının olması hayat kalitesini olumsuz etkileyeceği için, beklenen kontinan diversiyon hastalarında hayat tarzlarının daha az etkileneceği ve sağlığa bağlı tatminin daha iyi olacağı düşünülmektedir. Ancak NKD ve KOD`u karşılaştıran birçok çalışma hayat kalitesi açısından bu iki yöntemi benzer bulmuştur (51,52). Diğer çalışmalar ise KOD`u destekleyen bulgular göstermiştir. Dutta ve ark. KOD hastalarında hayat kalitesi skorlarında hafif iyileşme göstermiş ancak esas belirgin farkın duygusal ve fonksiyonel olarak KOD lehine olduğunu tespit etmişlerdir (53). Diğer bir çalışmada ise, KOD uygulanan hastaların %97`sinin aynı diversiyonu önermeye devam edeceği, NKD için ise bu oranın sadece %36 olduğu bildirilmiştir (54).

SONUÇ

RS, bilateral lenf nodu disseksiyonu ve üriner diversiyon ile ciddi komplikasyon oran-

larına sahip kompleks bir işlemdir. Birçok diversiyon yöntemi bulunsa da ileal konduit, Indiana poş ve KOD`lar en çok kullanılan diversiyonlardır. Postoperatif dönemde morbiditenin üstesinden gelmek için barsak ve üretero-intestinal anastomozlar son derece dikkatli bir şekilde gerçekleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol.;19(3):666, 2001
2. Stein JP, Skinner DG. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer. BJU Int.;92(1):12. 2003
3. Cookson MS, Chang SS, Wells N, et al. Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. J Urol.;169(1):101. 2003
4. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, et al. Defi ning early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. Eur Urol;55(1):164. 2009
5. Konety BR, Allareddy V, Herr H. Complications after radical cystectomy: analysis of populationbased data. Urology. 68(1):58. 2006;
6. Hemal AK, Abol-Enein H, Tewari A, et al. Robotic radical cystectomy and urinary diversion in the management of bladder cancer. Urol Clin North Am.;31(4):719. 2004
7. Wang GJ, Barocas DA, Raman JD, et al. Robotic vs open radical cystectomy: prospective comparison of perioperative outcomes and pathological measures of early oncological effi cacy. BJU Int;101(1):89. 2008
8. Guru KA, Kim HL, Piacente PM, et al. Robotassisted radical cystectomy and pelvic lymph node dissection: initial experience at Roswell Park Cancer Institute. Urology;69(3):469. 2007
9. Dasgupta P, Rimington P, Murphy D, et al. Robotically assisted radical cystectomy. BJU Int;101(12):1489. 2008
10. Johar RS, Hayn MH, Stegemann AP, et al. Complications after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. Eur Urol. 64(1):52. 2013
11. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. N Engl J Med.;349:2117–27,2003
12. Whitmore WF, Marshall VF. Radical total cystectomy for cancer of the bladder: 230 consecutive cases fi ve years later. J Urol.;87:853–68, 1962
13. Gregg JR, Cookson MS, Phillips S, et al. Effect of preoperative nutritional defi ciency on mortality after radical cystectomy for bladder cancer. J Urol.;185:90–6. 2011
14. Lambert JW, Ingham M, Gibbs BB, et al. Using preoperative albumin levels as a surrogate marker for outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. Urology.;81(3):587–92. 2013
15. Terry WJ, Bueschen AJ. Complications of radical cystectomy and correlation with nutritional assessment. Urology.;27:229–32. 1986
16. Koch MO, Seckin B, Smith Jr JA. Impact of a collaborative care approach to radical cystectomy and urinary reconstruction. J Urol.;154:996–1001. 1995
17. Large MC, Kiriluk KJ, DeCastro JG, et al. The impact of mechanical bowel preparation on postoperative complications for patients undergoing cystectomy and urinary diversion. J Urol.;188:1801–5. 2012
18. Hashad MM, Atta M, Elabbady A, et al. Safety of no bowel preparation before ileal urinary diversion. BJU Int.;110:1109–13. 2012
19. Wolf Jr JS, Bennett CJ, Dmochowski RR, et al. Best practice statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. J Urol;179:1379–90. 2008
20. Clément C, Rossi P, Aissi K, et al. Incidence, risk profi le and morphological pattern of lower extremity venous thromboembolism after urological cancer surgery. J Urol.;186:2293–7. 2011
21. Forrest JB, Clemens JQ, Finamore P, et al. AUA best practice statement for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing urologic surgery. J Urol;181:1170–7. . 2009
22. Kurzrock EA, Baskin LS, Kogan BA. Gastrocystoplasty: is there a consensus? World J Urol.;16(4):242–50., 1998
23. Gong EM, Steinberg GD. Urinary diversions and reconstructions. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Debruyne FMJ, Linehan WM, editors. Comprehensive textbook of genitourinary oncology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2006. p. 507–16. Chapter 28A
24. Bricker E. Bladder substitution after pelvic evisceration. Surg Clin North Am.;30:1511., 1950
25. Persky L. Large and small bowel urinary conduits. In: Glenn JF, editor. Urologic surgery. 4th ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott;. p. 1004–12, 1991
26. Bachor R, Hautmann R. Options in urinary diversion:a review and critical assessment. Semin Urol.;11:235–50, 1993

27. Gilchrist RK, Merricks JW, Hamlin HH, Rieger IT. Construction of a substitute bladder and urethra. Surg Gynecol Obstet.;90:752–60. 1950.
28. Benson MC, Olsson CA. Cutaneous continent urinary diversion. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. Campbell's urology. 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders;. p. 3789–834. 2002.
29. Rowland RG, Mitchell ME, Bihrle R, et al. The cecoileal continent urinary reservoir. World J Urol.;3:185. 1985.
30. Rowland RG, Kropp BP. Evolution of the Indiana continent urinary reservoir. J Urol.;152:2247–51. 1994.
31. Bihrle R. The Indiana Pouch continent urinary reservoir. Urol Clin North Am.;24:773–9. 1997.
32. Steinberg GD, Rinker-Schaeffer CW, Sokoloff MH, Brendler CB. Highlights of the urologic oncology meeting, June 2, 2001. J Urol.;168:653–9. 2002.
33. Benson MC, Olsson CA. Cutaneous continent urinary diversion. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. Campbell's urology. 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; p. 3789–834. 2002.
34. Weijerman PC, Schurmans JR, Hop WC, Schroder FH, Bosh JL. Morbidity and quality of life in patients with orthotopic and heterotopic continent urinary diversion. Urology.;51(1):51–6. 1998.
35. Lippert CM, Theodorescu D. The Hautmann neobladder with chimney: a versatile modifi cation. J Urol.;158:1510–2. 1997.
36. Hollowell CM, Steinberg GD, Rowland RG. Current concepts of urinary diversion in men. In: Droller MJ, editor. Current clinical urology: bladder cancer: current diagnosis and treatment. Totowa, NJ: Humana Press Inc.; p. 343–66. 2001.
37. Hautmann RE, Depetriconi R, Gottfried H, Kleinschmidt K, Mattes R, Paiss T. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of follow-up. J Urol.;161:422–8. 1999.
38. Studer UR, Danuser H, Merz VW, Springer JP, Zingg EJ. Experience in 100 patients with an ileal low pressure bladder substitute combined with an efferent tubular isoperistaltic segment. J Urol.;154:49–56. 1995.
39. Stein JP, Cote RJ, Freeman JA, Esrig D, Elmajian DA, Groshen S, Skinner EC, Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG. Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: a pathological review of female cystectomy specimens. J Urol.;154(4):1329–33. 1995.
40. Stein JP, Esrig D, Freeman JA, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Cote RJ, Groshen S, Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG. Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: risk factors for orthotopic diversion in women. Urology.;51(6):951–5. 1998.
41. Iselin CE, Robertson CN, Webster GD, Vieweg J, Paulson DF. Does prostate transitional cell carcinoma preclude orthotopic bladder reconstruction after radical cystoprostatectomy for bladder cancer? J Urol.;158(6):2123–6, 1997.
42. Elmajian DA, Stein JP, Esrig D, Freeman JA, Skinner EC, Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG. The Kock ileal neobladder: updated experience in 295 male patients. J Urol.;156(3):920–5. 1996.
43. Stein JP, Stenzl A, Grossfeld GD, Freeman JA, Esrig D, Boyd SD, Lieskovsky, Bartsch G, Skinner DG. The use of orthotopic neobladders in women undergoing cystectomy for pelvic malignancy. World J Urol.;14(1):9–14. 1996.
44. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, et al. Defi ning early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. Eur Urol.;55(1):164-69, 2009
45. Leung TT, MacLean AR, Buie WD, et al. Comparison of stapled versus handsewn loop ileostomy closure: a meta-analysis. J Gastrointest Surg.;12:939–44, 2008
46. Richards KA, Steinberg GD. Perioperative outcomes in radical cystectomy: how to reduce morbidity? Curr Opin Urol.;23(5):456–65, 2013
47. Regan JB, Barrett DM. Stented versus non-stented ureteroileal anastomoses: is there a difference with regard to leak and stricture? J Urol. 1985;134: 1101–3.
48. Faulknier B, Chaksupa D, Malas A, et al. Persistent candiduria complicating intraureteral stenting: a case report and review of the literature. W V Med J.;99:25–7, 2003
49. Keane PF, Bonner MC, Johnston SR, et al. Characterization of biofi lm and encrustation on ureteric stents in vivo. Br J Urol.;73:687–91,. 1994
50. Large MC, Cohn JA, Kiriluk KJ, Dangle P, Richards KA, Smith ND, et al. The impact of running versus interrupted anastomosis on ureterointestinal stricture rate after radical cystectomy. J Urol.;190(3): 923–7. 2013
51. Hara I, Miyake H, Hara S, Gotoh A, Nakamura I, Okada H, Arakawa S, Kamidona S. Health-related quality of life after radical cystectomy for bladder cancer: a comparison of ileal conduit and orthotopic bladder replacement. BJU Int.;89:10–3. 2002
52. Fugisawa M, Isotani S, Gotoh A, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Health-related quality of life with orthotopic neobladder versus ileal conduit according to the SF-36 survey. Urology.;55(6):862–5. 2000
53. Dutta SA, Chang SS, Coffey CS, Smith Jr JA, Jack G, Cookson MS. Health related quality of life assess-

ment after radical cystectomy: comparison of ileal conduit with continent orthotopic neobladder. J Urol.;168:164–7. 2002
54. Hobisch A, Tosun K, Kinzl J, Kemmler G, Bartsch G, Holtl L, Stenzl A. Quality of life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion. World J Urol.;18:338–44, 2000

Üst Üriner Sistemin Üroteliyal Kanserleri

Mehmet EZER, Muzaffer EROĞLU

48 Bölüm

GİRİŞ

Üst üriner sistemin üroteliyal karsinomu (ÜÜSK), mesanenin üroteliyal karsinomu ile benzer özellikler gösteren ve nadir olarak saptanan kanser türlerinden biridir. Etiyolojisinde çok sayıda faktör tespit edilen tümör genellikle ileri yaştaki hastalarda saptanır.

Üriner sistemi kaplayan değişici (transizyonel) epitelden köken alması nedeniyle radikal nefrektomi sonrası geride kalan üreterde yüksek oranda tümör nüksü görülür. Bu sebeple ilk defa 1933 yılında Kimball ve Ferris tarafından ÜÜSK tedavisinde nefroüreterektomi yapılması gerektiği öne sürülmüştür. Lokal evre hastalıkta uzun bir süre boyunca radikal nefroüreterektomi (RNÜ) ve orifis çevresindeki mesane dokusunun eksizyonu (cuff eksizyonu) altın standart tedavi olarak uygulanmış olsa da gelişen teknolojik yöntemler ışığında çeşitli tedavi alternatifleri de gündeme gelmiştir. Bu bölümde ÜÜSK hakkındaki güncel literatür gözden geçirilecektir.

A) Epidemiyoloji

Tüm üroteliyal karsinomların yaklaşık %5-10'u ÜÜSK'dır. En sık 70-90 yaş arası görülmekle birlikte erkeklerde kadınlara nazaran iki kat daha sık görülür. Üreter tutulumuna kıyasla piyelokalisiyel tutulum iki kat daha sık görülür. Vakaların %17'sinde eş zamanlı mesane tümörü de bulunur. ÜÜSK tedavisini takiben, tanı anındaki tümörün derecesine de bağlı olarak hastaların %22-47'sinde mesanede, %2-5 oranları arasında ise kontralateral böbreğin toplayıcı sisteminde nüks meydana gelir. Farklı çalışmalarda; kasa invaziv olmayan mesane tümörü nedenli takip ve tedavisi yapılan hastalarda %7.5 ve %13 oranlarında ÜÜSK geliştiği bildirilmiş olmakla birlikte, takip süresi uzadığında bu oranın %25'lere kadar çıktığı bildirilmiştir. Kasa invaziv mesane kanseri nedenli radikal sistektomi yapılan hastalarda %3-5 oranında metakron ÜÜSK tespit edilir.

Mesane kanserlerinde tanı anında hastaların yaklaşık %15-25'i invazivdir. Muhtemelen üst üriner sistemde muskularis propria tabakası olmamasının etkisi ile ÜÜSK

ile başvuran hastaların yaklaşık 2/3'ü tanı anında invaziv, %9-10'luk bir oranı ise metastatiktir. ÜÜSK ile herediter non-polipozis kolorektal karsinom (HNPKK) arasında ilişki gösterilmiştir. Özellikle 60 yaş altında ÜÜSK saptanan hastalarda HNPKK açısından araştırma yapılması önerilir. Lynch sendromunu tanımlayan mutasyonlar ÜÜSK'lı hastaların %9'unda bulunurken, mesane kanserli hastaların %1'inde bulunur.

B) Risk Faktörleri

Üst üriner sistemin üroteliyal karsinomu gelişim sebepleri olarak çok sayıda faktör tanımlanmıştır. Sigara ve tütün ürünlerinin tüketimi riski 2.5 ila 7 kat arasında artırmaktadır. Boya, tekstil, lastik, kimya, petrokimya ve kömür sanayii gibi alanlarda çalışan kişilerde ortalama yedi yıl ve üzeri uzun süreli aromatik amin maruziyetine bağlı olarak yaklaşık yirmi yıllık bir latens süresinden sonra geliştiği de bilinmektedir. Mesleki aromatik amin maruziyeti, riski 8.3 kat arttırmaktadır. Fenasetin kullanımının riski arttırdığının tespit edilmesinin ardından, ilaç 1970'li yıllarda yasaklanmıştır. Günlük alkol tüketimi 15 gram üzerinde olanlarda ÜÜSK gelişim riskinin arttığı öne sürülmüştür. İçme suyundaki arseniğin ve bazı ülkelerde şifalı bitki olarak tüketilen aristolochia bitkisi tarafından üretilen bir nitrofenantren karboksilik asit olan aristolokik asitin ÜÜSK ile ilişkisini olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur.

Çevresel risk faktörleri dışlanarak yapılan genetik çalışmalarda hastalığın ailesel kümelenme gösterdiği de saptanmıştır. Tümör baskılayıcı genlerde mutasyon gibi vücudun kansere karşı olan doğal korunma mekanizmalarında meydana gelen değişikliklerin hastalığa yatkınlık yaratabileceği düşünülmektedir.

Mesane kanseri ile ÜÜSK gelişimi arasında ilişki bulunduğu net olarak ortaya konulmuştur. Ek olarak, radikal sistektomi öncesi üreteral stent uygulanan hastalarda üst sistem nüksü riskinin arttığı da bilinmektedir.

C) Histolojik Tipler, Sınıflama ve Tümör Derecelendirmesi

Üst üriner sistem tümörlerinin tamamına yakını (>%95) üroteliyal karsinomlardır. Üroteliyal histoloji içermeyen tümörler çok nadirdir. Üroteliyal karsinomlarda en sık skuamöz varyant (%15) görülmekle birlikte, adenokarsinom, nöroendokrin tümör ve sarkom da görülebilir. Bu patolojik varyantlar tüm üroteliyal kanserlerin %25'inde görülür ve kötü prognoza işaret ederler.

Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin sınıflama ve morfolojik derecelendirilmesi temelde mesane kanserleri ile aynıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1973 yılında yapılan sınıflandırmada 1, 2 ve 3 olarak derecelendirilme (grade) önerilmiş ve uzun süre kullanılmışsa da 2004 yılında yine WHO ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Birliği (ISUP) tarafından farklı bir sınıflandırma önerilmiştir;

- *Non-invaziv papiller kanserler* (düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi, düşük dereceli papiller ürotelyal kanserler, yüksek dereceli papiller ürotelyal kanserler)
- *Düz (Flat) lezyonlar* (Karsinoma is situ – CIS)
- *İnvaziv kanserler*

Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar ile gelecekte ÜÜSK'nın DNA, RNA ve protein ekspresyonları gibi özelliklere göre yeni sınıflandırmalarının gündeme gelmesi beklenmektedir.

D) TNM Evrelendirmesi

Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin diğer birçok özelliğinde olduğu gibi TNM evrelemesi de mesane kanseri ile benzerdir. ÜÜSK'daki güncel TNM evrelemesi tabloda gösterilmiştir **(Tablo 1)**. TNM evrelendirmesi yapılırken dikkate alınması gereken bölgesel lenf nodları hiler, abdominal, paraaortik ve parakaval nodlar, üreter için ise intrapelvik nodlardır. Lateralite N sınıflandırmasını etkileyen bir değişken değildir.

E) Tanı

Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinde tanı hiçbir belirti vermeksizin tesadüfi olarak konulabileceği gibi hastadaki semptom ve bulguların araştırılması sırasında da konulabilir.

a. Klinik Yöntemler

Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinde genel olarak semptomlar sınırlıdır. En sık semptomu %70-80 hastada tespit edilebilen mikroskopik veya makroskopik hematüridir. Lomber ağrı hastaların %20 ila 32'sinde

Tablo 1. ÜÜSK 2017 TNM Sınıflandırması

T – Primer Tümör	
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümörün varlığı gösterilemedi
Ta	İnvaziv olmayan papiller karsinomu
Tis	Karsinoma in situ (CIS)
T1	Subepiteliyal bağ dokusuna invaze tümör
T2	Muskularis tabakasını invaze etmiş tümör
T3	(Renal Pelvis) Muskularis tabakasını geçerek peripelvik yağ veya böbrek parankimine invaze olmuş tümör
	(Üreter) Muskularis tabakasını geçerek periüreterik yağ dokusuna invaze olmuş tümör
T4	Komşu organlara veya perinefritik yağ dokusuna invaze tümör
N – Bölgesel Lenf Nodları	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu izlenmedi
N1	Tek lenf noduna 2cm veya daha küçük metastaz
N2	Tek lenf noduna 2cm'den daha büyük veya birden çok lenf noduna metastaz
M – Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

olabilir. Görüntüleme yöntemlerinin gelişmemiş olduğu eski dönemlerde hastalığın klasik triadı hematüri, yan ağrısı ve lomber kitleden oluşmaktaydı ancak günümüzde hastaların sadece %10-20'sinde lomber kitle saptanmaktadır. Anoreksi, halsizlik, ateş, gece terlemesi veya öksürük gibi maligniteye işaret eden belirti ve bulguları olan hastalar metastatik hastalık açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

b. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri tanısında radyolojik görüntüleme yöntemleri önemli katkılar sağlar. Geçmiş yıllarda intravenöz piyelografi (IVP) ve üriner ultrasonografi (USG) yaygın olarak kullanılmaktayken, günümüzde yüksek doğruluk oranı ile bilgisayarlı tomografi (BT) ürografi altın standart radyolojik görüntüleme yöntemi olarak diğer yöntemlerin yerini almıştır. Beş milimetre üzeri lezyonlarda duyarlılık oranı %96 iken beş milimetre altındaki lezyonlarda bu oran %40'a kadar düşmektedir. 13 çalışmanın bir arada değerlendirildiği bir meta-analizde genel duyarlılık %92 olarak saptanmıştır. Ancak radyolojik görüntüleme yöntemleri ile düz lezyonların saptanmasının neredeyse imkânsız olduğu unutulmamalıdır. BT ürografinin sebep olduğu radyasyon maruziyeti ve işlem sırasında kullanılan kontrast maddenin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ürografi bir alternatif olarak kullanılabilir. 2 cm altındaki lezyonları saptamadaki hassasiyeti %75 civarında olan MR ürografinin tanıda BT ürografi kadar hassas olmadığı akılda tutulmalıdır. Ayrıca kreatinin klerensi <30 mL/dk olan ciddi böbrek yetmezlikli hastalarda gadolinyum bazlı kontrast maddeler nefrojenik sistemik fibrozise sebep olabilir.

c. Endoskopik Yöntemler

Klasik görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan düz (flat) lezyonlardan şüphelenildiğinde, selektif sitolojik örnekleme yapmak veya görüntülemede tespit edilmiş olan tümörden punch biyopsi alınmak istendiğinde endoskopik yöntemler tanı sürecine önemli katkı sağlarlar.

i. Sistoskopi ve Sitoloji

Sistoskopik inceleme, teknik olarak üreterorenoskopik (URS) incelemenin yapılabilmesi için gerekli olan prosedürün ilk adımını oluşturur ve eşlik eden mesane tümörü varlığının değerlendirilmesini de sağlar. Mesane ve üretrada CIS saptanamayan durumlarda pozitif gelen idrar sitolojisi varlığında yüksek dereceli bir ÜÜSK açısından dikkatli olunmalıdır. Üriner sitoloji için idrar örneği direk olarak mesaneden alınabileceği gibi URS veya üreteral kateter yardımı ile taraf selektif olarak üreterin içerisinden de alınabilir. Sitolojik örneklerde bozulma yapabileceği için alınacak örneğin kontrast madde verilerek üreteropiyelografi işlemi gerçekleştirilmeden önce alınması gereklidir.

ii. Tanısal Üreterorenoskopi

Fleksible (esnek/bükülebilir) URS (fURS) üreter, renal pelvis ve toplayıcı sistemin görüntülenmesinde ve şüpheli lezyonlardan biyopsi alınmasında kullanılabilir. Bu

biyopsiler sayesinde alınan örneğin boyutundan bağımsız olarak %90'lık bir oran ile tümör derecesi doğru olarak öğrenilebilir. Böylece düşük riskli tümörler için böbrek koruyucu tedavi yöntemleri tercih edilebilir. İşlem sırasında selektif olarak idrar sitolojisi de alınabilir. Ancak üreteral punch biyopsi ile evreleme yapılamayacağı unutulmamalıdır. URS'nin belki de en çok katkı sağladığı alanlardan biri de radyolojik görüntüleme yöntemleri ile tanınma şansı olmayan düz (flat) lezyonların tanınmasına imkan vermesidir. Dar bant görüntüleme ve konfokal lazer endomikroskopi gibi yeni teknolojilerin URS sırasında kullanımı bu lezyonların tanı alabilme ihtimalini arttırabilir.

d. Uzak Metastazların Değerlendirilmesi

Hastalığın tedavisine başlanmadan önce metastaz varlığının değerlendirilmesi tüm tedavi yaklaşımını değiştireceği için kritik öneme sahiptir. Toraks ve abdomene olabilecek olası metastazlar BT ile değerlendirilir. ^{18}F-Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi / bilgisayarlı tomografisinin (FDG PET BT) cerrahi olarak tedavi edilmiş olan hastalarda lenf nodu metastazlarının tespitinde %82'lik bir hassasiyet oranı ile faydalı olduğu gösterilmiştir.

F) Prognoz

a. Prognostik Faktörler

Kas tabakasını invaze eden ÜÜSK genellikle kötü prognozludur. pT2 ve pT3 evre tümörlerde beş yıllık sağ kalım %50'nin altındayken, pT4 tümörlerde bu oran %10'un altına düşer. Patolojik evre haricinde de ÜÜSK'de prognozu etkileyen çok sayıda değişken vardır.

i. Hasta ile İlişkili Faktörler

1. Yaş, Cinsiyet ve Etnik Köken

İleri hasta yaşı genel olarak azalmış kanser spesifik sağ kalım ile ilişkilidir. Bu sebeple yaşlı hastalarda dahi sadece ileri yaş nedeniyle RNÜ'den vazgeçilmemelidir. Cinsiyetin prognoz üzerinde etkisi olduğu gösterilememiştir. Yapılan birçok araştırmada etnik kökenin prognoz üzerinde net bir etkisi gösterilememiş olsa da bazı çalışmalarda Afrika kökenli Amerikanların prognozunun daha kötü olduğu öne sürülmüştür.

2. Cerrahi Zamanlama

İnvaziv tümör nedenli RNÜ kararı alındıktan sonra en geç 12 hafta içerisinde ameliyat planlanmalıdır. Bekleme süresinin uzaması progresyon riskini arttırmaktadır.

3. Tütün ve Tütün Ürünleri Kullanımı

Sigara ve diğer tütün ürünlerinin kullanımı ile kötü prognoz yakından ilişkilidir. Bu hasta grubunda RNÜ sonrası hastalık nüksü ve mesane rekürrensi ihtimalini artırmaktadır.

4. Diğer Faktörler

Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA) tarafından tanımlanan ve ameliyat öncesinde hastanın anestezi riskini belirten ASA skorunun yüksekliği ve artmış vücut kitle indeksi azalmış kansere özgü sağ kalım ile ilişkilidir. Tedavi öncesi ölçülen nötrofil-

lenfosit oranı, böbrek fonksiyon testleri, C reaktif protein (CRP), De Ritis oranı (AST/ALT) ve fibrinojenin yüksekliği; serum albümin değerinin düşüklüğü de kötü prognoz ile ilişkilidir.

ii. Tümör ile ilişkili faktörler

1. Tümör Evresi ve Derecesi

Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinde prognoz ile en yakından ilişkili olduğu bilinen faktörler tümörün evresi ve derecesidir.

2. Tümörün Yerleşim Yeri, Odak Sayısı, Ebatı ve Hidronefroz Varlığı

Kanserli dokunun ilk yerleşim yeri hastalığın prognozu için önemli bir faktördür. Tümör evresinin prognoz üzerindeki etkisi bir kenara bırakıldığında üreter yerleşimli ve multifokal tümörlerin prognozunun daha kötü olduğu tespit edilmiştir. Tümör ile eş zamanlı hidronefroz varlığı da ilerlemiş hastalık ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Tanı anında >2 cm olan tümörlerin evresinin pT2 ve üzerinde olma ihtimali yüksektir.

3. Varyant Histoloji Varlığı

Varyant histolojilerin varlığı kötü prognoz ile doğrudan ilişkilidir.

4. Lenf Nodu Tutulumu

Tutulan lenf nodu sayısının artması kötü prognoz ile yakından ilişkilidir. RNÜ sırasında lenfadenektomi yapılmasının sağ kalım üzerine etkisi bilinmemekle birlikte, lenfadenektomi yapılması hastalıkta doğru evreleme imkanı sağlar.

5. Lenfovasküler İnvazyon Varlığı

Lenfovasküler invazyon varlığı yaklaşık beş hastanın birinde mevcuttur ve kısa sağ kalım süresi ile yakından ilişkilidir. Bu sebeple patoloji raporlarında lenfovasküler invazyon olup olmadığı mutlaka belirtilmelidir.

6. Cerrahi Sınır

Cerrahi sınır pozitifliği lokal nüks ve metastaz gelişim riskini artıran önemli bir faktördür. Cerrahi sınırların sağlıklı bir şekilde değerlendirilebilmesi için hastadan çıkartılan spesimen parçalanmadan patoloji birimine ulaştırılmalıdır. İlk incelemeyi yapan patoloji ekibinin tecrübesi cerrahi sınırların değerlendirilmesi için kritik öneme sahiptir. Çünkü tümör tipi ve derecesi hakkında şüphede kalınan durumlarda ikinci bir patoloji görüşü alınması için hazır parafin bloklar üzerinden yapılan ek değerlendirmelerde cerrahi sınır değerlendirmesi yapılamamaktadır. Bu sebeple cerrahi sınırlar ilk incelemede dikkat ile değerlendirilmelidir.

7. Diğer Patolojik Faktörler

Yaygın nekroz varlığı (tümör alanlarının %10'undan fazla olması), tümörün papiller büyüme paterni yerine sesil büyüme paterni göstermesi, eşlik eden CIS varlığı ve çevre dokuya infiltrasyonun makroskopik olarak saptanması kötü prognoza işaret eder. Neoadjuvan tedavi sonrası düşük evreleme olması iyi prognoz ile ilişkilidir.

iii. Moleküler Faktörler

Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerine ait karsinogenez yolakları çeşitli araştırma-

lar ile ortaya konulmaya çalışılmaktadır. Ancak hastalığın nadir görülmesi ve çalışmaların retrospektif olarak küçük örneklemler üzerinde yapılabilmesi nedenli günlük pratikte kullanılabilecek veriler henüz elde edilememiştir.

b. Prognostik Grupların Belirlenmesi

Lokal evre ÜÜSK'de RNÜ yapılması gereken yüksek riskli hastalar ile böbrek koruyucu cerrahi girişimler uygulanılabilecek düşük riskli hastaları ayırt edebilmek önemlidir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) tarafından önerilen risk grupları sınıflandırması tabloda gösterilmiştir **(Tablo 2).**

c. Üst Üriner Sistemin Üroteliyal Kanserlerinde Mesanede Rekürren Hastalıkv

Üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri tedavisinde RNÜ sonrası mesanede rekürrens gelişimi riskinin yüksek olduğunu öngören faktörler aşağıdaki üç ana başlık altında toplanmıştır.

- Erkek cinsiyet, mesane kanseri öyküsü varlığı, sigara kullanımı ve ameliyat öncesi kronik böbrek hastalığı varlığı gibi hastaya özel faktörlerin varlığı
- Ameliyat öncesi pozitif üriner sitoloji, tümör evresinin yüksekliği, tümörün üreteral yerleşim göstermesi, çok odaklı yerleşim, tümör çapının büyük olması, invaziv tümör olması ve nekroz içermesi gibi patolojiye özel faktörlerin varlığı
- Tedavide laparoskopik yaklaşım kullanılması, ekstravezikal yöntemle mesaneden cuff eksizyonu ve pozitif cerrahi sınır varlığı gibi tedaviye özel faktörlerin varlığı

Yukarıda sayılan maddelere ek olarak RNÜ öncesinde tanı yöntemi olarak URS'nin kullanılmış olması da mesane rekürrensi gelişimi için risk faktörüdür. Literatürde tanısal veya tedavi amaçlı yapılan URS girişimi sonrası uygulanacak olan tek doz kemoterapinin mesane rekürrensini azaltacağını öne süren çalışmalar mevcuttur. ÜÜSK tedavisini takiben yapılan kontrollerde mesanede görülen rekürrens uzak rekürrens olarak değerlendirilmemelidir.

G) Tedavi

Tedavi planlaması yapılırken hastanın prognostik açıdan hangi risk grubunda bu-

Tablo 2. Lokal evre ÜÜSK'de risk grupları

Düşük Risk Grubu	Yüksek Risk Grubu
· Tek odakta tutulum · Tümör çapı < 2 cm · Negatif idrar sitolojisi · Düşük dereceli punch biyopsi · BT'de invazyon görünümü yok	· Multifokal tutulum · Tümör çapı > 2 cm · Pozitif idrar sitolojisi · Yüksek dereceli punch biyopsi · BT'de lokal invazyon görünümü · Hidronefroz varlığı · Radikal sistektomi hikayesi veya yüksek dereceli mesane kanderi varlığı · Varyant histoloji varlığı

lunduğu, genel sağlık durumu, komorbiditeleri gibi birçok faktör bir arada değerlendirilerek hasta özelinde tedavi planlaması yapılması önemlidir. Tedavi sürecindeki ana prensipler onkolojik açıdan hastalığın kontrol altına alınmasının yanı sıra, böbrek fonksiyonlarının da mümkün olduğunca korunmasıdır.

a. Lokalize Hastalık

Lokal evredeki hastalar düşük ve yüksek risk olarak iki ayrı kategoride değerlendirilmeli, düşük risk grubunda değerlendirilen hastalarda mümkün olduğunca böbrek koruyucu tedavi yöntemleri tercih edilmelidir. Soliter böbrekli hastalarda veya böbrek yetmezliği olanlarda yüksek risk varlığında bile böbrek koruyucu cerrahi seçenekleri planlanabilir.

i. Böbrek Koruyucu Girişimler

1. Üreterorenoskopi

Düşük evreli tümörü olan hastalarda URS ile ablasyon uygulanabilir. İşlem sırasında fURS kullanımı pelvikalisiyel sistem içerisinde ulaşımı zor olan yerlere dahi erişim imkanı sağlaması açısından önemlidir. Ancak hasta erken dönemde kontrol amaçlı tekrar URS girişimi gerekliliği ve sonrasında sıkı bir takip programına uyması gerekeceği konusunda önceden bilgilendirilmelidir. Bu yöntemde patolojik evreleme yapılamadığı ve cerrahi sınırlar hakkında net bilgi elde edilemediği için hastalığın ilerleme riski her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

2. Perkütan Girişim

İlk kez 1982 yılında tanımlanan perkütan yaklaşım düşük risk grubundaki hastalardaki renal pelvis yerleşimli kitlelerde düşünülebilir. fURS ile ulaşımın zor olabileceği alt kaliks yerleşimli kitlelerde de tedavi alternatifi olabilir. İşlem sırasında kullanılan enstrümanların daha büyük olması, kitleden daha büyük örnek elde edebilme ve nefroskopun girdiği hattan topikal ajanların kullanımına imkanı sağlaması gibi avantajlarına rağmen morbiditesinin ve tümör ekim riskinin yüksek olması sebebiyle günümüzde pek kullanılmamaktadır.

3. Segmental Rezeksiyon

Geniş cerrahi sınırlar ile yapılan üreterin segmental rezeksiyonu doğru evreleme ve derecelendirme sağlamasının yanı sıra böbreğin de korunmasına imkan verir. İşlem sırasında lenfadenektomi de yapılabilir. Endoskopik olarak rezeksiyonu mümkün olmayan düşük dereceli tümörlerde böbrek korunması amacıyla yapılabilir. Distal üretere kıyasla, üreterin üst 2/3 segmentinin eksizyonunda cerrahi başarısızlık oranları daha yüksektir. Alt uca yakın eksizyonlarda üreteroneosistostomi yapılabilirken, üst uca doğru olan lezyonlarda üreteroüreterostomi veya üreterin tamamen eksize edildiği seçilmiş vakalarda ileum kullanılarak yeni üreteral tüp oluşturulabilir.

4. Adjuvan Topikal Ajanlar

Perkütan cerrahi sonrası nefrostomi kateteri içerisinden antegrad olarak veya üreter kateteri ile retrograd olarak üst toplayıcı sistem içerisine BCG veya mitomisin c gibi ajanlar verilebilir.

Double J kateter (DJS) konulması ile mesaneden üst toplayıcı sisteme reflü oluş-

turulması, ajanların mesane içerisine verilerek oluşan bu reflü sayesinde üst sisteme taşınmasını hedefleyen bir yaklaşım geliştirilmiştir. Ancak bu yöntemle uygulanan ajanların üst sistemde yeterli konsantrasyona ulaşamaması sebebiyle başarısız olduğu tespit edilmiş olup kullanımı önerilmemektedir.

ii. Radikal Nefroüreterektomi ve Mesane Cuff Eksizyonu

Tümörün yerleşim yerinden bağımsız olarak yüksek riskli ÜÜSK'nın altın standart tedavisi RNÜ ve mesane cuff eksizyonudur. Cerrahi sırasında onkolojik cerrahi prensiplere azami dikkat gösterilerek olası tümör ekimi riski azaltılmalıdır. Laparoskopik RNÜ sonrasında retroperitoneal metastaz gelişimi ve trokar hattında tümör ekimi bildirilmiştir. Bu nedenle işlem sırasında üriner sisteme girmekten kaçınılmalı, aletlerin tümör ile direk temas etmemesi sağlanmalı ve tümör spesimen torbası içerisinde morsele edilmeden üreter ile birlikte tek parça halinde çıkarılmalıdır. Organa sınırlı hastalıkta laparoskopik yöntem ile açık yöntemin onkolojik sonuçları benzer olsa da invaziv olduğu düşünülen veya büyük boyutlu tümörlerde (pT3, pT4 ve/veya N+, M+) öncelikli olarak açık yaklaşım tercih edilmelidir. Nüksü azaltmak için RNÜ'ye mesane cuff rezeksiyonu da mutlaka eklenmelidir.

Yüksek riskli hastalarda -özellikle kasa invaziv tümörlerde- yapılan lenfadenektominin kanser spesifik sağ kalımı arttırdığı ve lokal rekürrens ihtimalini azalttığı gösterilmiştir. Düşük dereceli hastalarda lenfadenektomi gereksiz gibi görünmekle birlikte doğru patolojik evreleme sağlaması açısından faydalı olabilir.

iii. Kemoterapötikler

Radikal nefroüreterektomiden sonra mesanede rekürrens görülme riski %22-47'dir. RNÜ sonrası, postoperatif 2-10 gün içerisinde tek doz mitomisin c verilmesinin bir yıl içerisinde mesane kanseri rekürrensi riskini azalttığı gösterilmiştir. Kemoterapötik ajan verilmesi öncesinde mesanenin sistogram ile değerlendirilmesi, ilaç ekstravazasyonunu engellemek açısından önemlidir.

Lokal evre yüksek riskli hastalıkta RNÜ öncesinde neo adjuvan kemoterapinin tedavi başarısını arttırdığına dair yayınlar olsa da net bir sonuca varmak için henüz yeterli kanıt yoktur. Adjuvan kemoterapinin hastalık yönetiminde sağladığı çeşitli faydalar ortaya konulmuş olmakla birlikte, RNÜ'yü takiben böbrek fonksiyonlarında meydana gelen bozulma sebebiyle kullanımının zorlaşması yaygın ve standart bir tedavi protokolü olarak değerlendirilmesinin önünde önemli bir engel oluşturmaktadır.

b. Metastatik Hastalık

i. Radikal Nefroüreterektomi

Radikal nefroüreterektomi, metastatik ÜÜSK'da küratif katkı sağlamamakla birlikte, postoperatif dönemde sisplatin bazlı kemoterapi almaya uygun olan bireylerde RNÜ uygulanmasının kansere özgü sağkalım ve genel sağkalımda olumlu etkileri olabileceği düşünülmektedir ancak bu görüşü destekleyecek kanıtlar henüz yeterli değildir. Metastatik hastalıkta semptomların palyasyonu amacıyla RNÜ yapılabilir.

ii. Metastazektomi

Bazı yazarlarca altı aydan uzun yaşam beklentisi olan hastalarda metastazektomi yapılmasının çeşitli faydaları olabileceği belirtilmiş olsa dahi güncel literatürde ileri evre ÜÜSK'da metastazektominin yerine işaret eden veri bulunmamaktadır.

iii. Kemoterapötikler ve İmmünmodülatörler

Mesane kanserlerinde olduğu gibi ÜÜSK'da da sisplatin bazlı kemoterapi rejimleri ilk basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalar ile sisplatin bazlı kemoterapi kombinasyonları ile hastaların medyan sağ kalım süresinde uzama sağlandığı ortaya konulmuştur. Tek ajan verilmesi veya karboplatin bazlı kemoterapi uygulanması tedaviye yanıt ve sağ kalımda sisplatin bazlı kemoterapi kombinasyonları kadar etkili değildir.

Metastatik hastalıkta PD-1 (Programmed Death 1) inhibitörleri (pembrolizumab, nivolumab) ve PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) inbititörleri (atezolizumab) immün modülatör ilaçlar olarak kullanılabilir.

iv. Radyoterapi

Radikal nefroüreterektomi sonrası adjuvan radyoterapi lokal hastalığın kontrolünde katkı sağlayabilir. Sisplatin kemoterapisi ile kombine edilerek kullanıldığında hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım süresini uzatabileceği öne sürülmüştür.

Erken evre hastalıkta doğru tedavi süreciyle sağ kalım oranları yüksek olmasına rağmen pT2 ve pT3 hastaların beş yıllık sağ kalım süreleri %50'nin altında seyretmektedir. Mesane kanserinin aksine ÜÜSK'da neoadjuvan kemoterapi kullanımının sağkalım üzerinde etkili olup olmadığı hala bir tartışma konusudur.

H) Takip

Ameliyattan sonraki dönemde metakron mesane tümörlerini (risk zamanla artar), lokal nüksü ve uzak metastazları saptamak için hastayı takip programına almak zorunludur. Böbrek koruyucu cerrahi yapılmış hastalar nüks riskinin yüksek olması açısından radikal cerrahi yapılmış hastalara göre daha yakından takip edilmelidir. EAU tarafından ÜÜSK'da tedavi sonrası takip için yapılan öneriler tabloda gösterilmiştir **(Tablo 3)**.

SONUÇ

Üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri diğer malignitelere kıyasla az görülmekle birlikte agresif olarak seyreden bir kanserdir. Yüksek riskli lokal evre hasta grubunda ilk tanımlandığı günden günümüze RNÜ ve mesaneden cuff eksizyonu işlemi altın standart tedavi yöntemi olarak önemini korumaktadır. Risk faktörleri, hastanın yaşı ve komorbiditeleri göz önünde bulundurularak özenle seçilmiş olan hastalarda çeşitli konservatif tedavi yöntemleri de iyi alternatifler olarak mevcuttur. Çağın gerekleri sebepli tıbbi yaklaşımların gittikçe daha minimal invaziv işlemlere doğru evrilmesine paralel olarak önümüzdeki yıllarda ÜÜSK tedavisinde de minimal invaziv girişimlerin daha belirgin hale geleceği öngörülmektedir. Önümüzdeki dekatlarda,

Tablo 3. ÜÜSK'de tedavi sonrası takip için EAU tarafından yapılan öneriler

Radikal Nefroüreterektomi Sonrası Takip	
Düşük Risk Tümörler	
	· Üçüncü ayda sistoskopi yapılmalı. · Negatifse, sonraki sistoskopi dokuz ay sonra yapılmalı. · Negatifse beş yıl boyunca yılda bir sistoskopi yapılmalı.
Yüksek Risk Tümörler	
	· Üçüncü ayda sistoskopi ve idrar sitolojisi yapılmalı. · Negatifse, sonraki sistoskopi ve sitoloji iki yıllık bir süre boyunca her üç ayda bir ve daha sonra beş yıla kadar altı ayda bir ve ardından yılda bir tekrarlanmalı.
	· BT ürografi ve Toraks BT iki yıl boyunca altı ayda bir ve ardından yılda bir yapılmalı.
Böbrek Koruyucu Cerrahi Sonrası Takip	
Düşük Risk Tümörler	
	· Sistoskopi ve BT ürografisi üç ve altıncı ayda ve ardından beş yıl boyunca yılda bir yapılmalı.
	· Üçüncü ayda URS yapılmalı.
Yüksek Risk Tümörler	
	· Sistoskopi, idrar sitolojisi, BT ürografi ve toraks BT üç ve altıncı ayda ve ardından yıllık olarak yapılmalı.
	· URS ve selektif üriner sitoloji üç ve altıncı ayda yapılmalı.

yapılacak moleküler çalışmalar ile tespit edilecek farklı moleküler özelliklere sahip tümör alt tiplerine özel tedavi yaklaşımlar geliştirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Roupret M, Babjuk M, Burger M, et al. EAU Gudelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. Retrieved from: https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/ Access date [19.10.2021].
2. Soria F, Shariat SF, Lerner SP, et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). World J Urol. 2017 Mar;35(3):379-387. doi: 10.1007/s00345-016-1928-x. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27604375.
3. Cosentino M, Palou J, Gaya JM, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. World J Urol. 2013 Feb;31(1):141-5. doi: 10.1007/s00345-012-0877-2. Epub 2012 May 3. PMID: 22552732.
4. Sanderson KM, Rouprêt M. Upper urinary tract tumour after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an update on the risk factors, surveillance regimens and treatments. BJU Int. 2007 Jul;100(1):11-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06841.x. Epub 2007 Apr 8. PMID: 17428248.
5. Browne BM, Stensland KD, Moynihan MJ, et al. An Analysis of Staging and Treatment Trends for Upper Tract Urothelial Carcinoma in the National Cancer Database. Clin Genitourin Cancer. 2018 Aug;16(4):e743-e750. doi: 10.1016/j.clgc.2018.01.015. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29506950.
6. Soukup V, Čapoun O, Cohen D, et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. Eur Urol. 2017 Nov;72(5):801-813. doi: 10.1016/j.eururo.2017.04.015. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28457661.
7. Subiela JD, Territo A, Mercadé A, et al. Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in predicting stage and grade at final pathology in upper tract urothelial carcinoma: Systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2020 Nov;46(11):1989-1997. doi: 10.1016/j.ejso.2020.06.024. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32674841.
8. Janisch F, Shariat SF, Baltzer P, et al. Diagnostic performance of multidetector computed tomograp-

hic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. World J Urol. 2020 May;38(5):1165-1175. doi: 10.1007/s00345-019-02875-8. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31321509.

9. Verhoest G, Shariat SF, Chromecki TF, et al. Predictive factors of recurrence and survival of upper tract urothelial carcinomas. World J Urol. 2011 Aug;29(4):495-501. doi: 10.1007/s00345-011-0710-3. Epub 2011 Jun 17. PMID: 21681525; PMCID: PMC3526475.
10. Razavi SA, Sadigh G, Kelly AM, et al. Comparative effectiveness of imaging modalities for the diagnosis of upper and lower urinary tract malignancy: a critically appraised topic. Acad Radiol. 2012 Sep;19(9):1134-40. doi: 10.1016/j.acra.2012.05.004. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22717592.
11. Rojas CP, Castle SM, Llanos CA et al. Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. Urol Oncol. 2013 Nov;31(8):1696-700. doi: 10.1016/j.urolonc.2012.05.010. Epub 2012 Jul 21. PMID: 22819696.
12. Marchioni M, Primiceri G, Cindolo L, et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. BJU Int. 2017 Sep;120(3):313-319. doi: 10.1111/bju.13935. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28621055.
13. Lughezzani G, Burger M, Margulis V, et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. Eur Urol. 2012 Jul;62(1):100-14. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.030. Epub 2012 Feb 23. PMID: 22381168.
14. Kim HS, Jeong CW, Kwak C, et al. Association between demographic factors and prognosis in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017 Jan 31;8(5):7464-7476. doi: 10.18632/oncotarget.10708. PMID: 27448978; PMCID: PMC5352335.
15. Shigeta K, Kikuchi E, Abe T, et al. A Novel Risk-based Approach Simulating Oncological Surveillance After Radical Nephroureterectomy in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol Oncol. 2020 Dec;3(6):756-763. doi: 10.1016/j.euo.2019.06.021. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31395480.
16. Mbeutcha A, Rouprêt M, Kamat AM, et al. Prognostic factors and predictive tools for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review. World J Urol. 2017 Mar;35(3):337-353. doi: 10.1007/s00345-016-1826-2. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27101100.
17. Petrelli F, Yasser Hussein MI, Vavassori I, et al. Prognostic Factors of Overall Survival in Upper Urinary Tract Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. Urology. 2017 Feb;100:9-15. doi: 10.1016/j.urology.2016.07.036. Epub 2016 Aug 8. PMID: 27516121.
18. Seisen T, Granger B, Colin P, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol. 2015 Jun;67(6):1122-1133. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.035. Epub 2014 Dec 6. PMID: 25488681.
19. Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig JL, et al. Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. Eur Urol. 2016 Dec;70(6):1052-1068. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.014. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27477528.
20. Cutress ML, Stewart GD, Zakikhani P, et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. BJU Int. 2012 Sep;110(5):614-28. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11068.x. Epub 2012 Apr 3. PMID: 22471401.
21. Peyronnet B, Seisen T, Dominguez-Escrig JL, et al. Oncological Outcomes of Laparoscopic Nephroureterectomy Versus Open Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: An European Association of Urology Guidelines Systematic Review. Eur Urol Focus. 2019 Mar;5(2):205-223. doi: 10.1016/j.euf.2017.10.003. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29154042.
22. Ni S, Tao W, Chen Q, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol. 2012 Jun;61(6):1142-53. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.019. Epub 2012 Feb 15. PMID: 22349569.
23. Dominguez-Escrig JL, Peyronnet B, Seisen T, et al. Potential Benefit of Lymph Node Dissection During Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol Focus. 2019 Mar;5(2):224-241. doi: 10.1016/j.euf.2017.09.015. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29158169.
24. Iwata T, Kimura S, Abufaraj M, et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. Urol Oncol. 2019 Oct;37(10):659-671. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.05.021. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31255542.
25. Fang D, Li XS, Xiong GY, et al. Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis. Urol Int. 2013;91(3):291-6. doi: 10.1159/000350508. Epub 2013 Aug 14. PMID: 23948770.

Renal Tümörlerde Tanı, Sınıflandırma ve Evreleme

Hacı İbrahim ÇİMEN, Hasan Salih SAĞLAM

49 Bölüm

1. EPİDEMİYOLOJİ

Renal hücreli kanserler (RHK) tüm kanserlerin yaklaşık %3'nü oluşturmakta ve Batılı ülkelerde daha sık görülmektedir. Dünyada en yüksek insidansa sahip ülkeler Çekya ve Litvanya'dır. Son yirmi yılda dünya genelinde %2 artış görülmüştür. Kuzey Amerika, Avrupa ve Avusturalya gibi gelişmiş bölgelerde, dünyanın diğer bölgelerine göre RHK insidansında artış daha fazla olmuştur. RHK'ya bağlı mortalite oranları 1990'ların başına kadar artış göstermiş, sonraki yıllarda ise ya sabit kalmış ya da düşmüştür. İskandinav ülkelerinde 1980 yılından beri mortalite oranları düşmekteyken; Fransa, Almanya, Avusturya, Hollanda ve İtalya'da bu düşüş 1990'ların başında görülmeye başlamıştır. Hırvatistan, Estonya, Yunanistan, İrlanda ve Slovakya gibi ülkelerde ise mortalite hala yükseliş eğilimindedir.

RHK böbrek içinde en sık görülen solid lezyon olup tüm böbrek malignitelerinin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Erkeklerde 1,5 kat daha sık görülen ve sıklıkla 55-75 yaş arasını etkileyen RHK farklı histopatolojik ve genetik karakterler gösteren alt tipleri içermektedir.

2. ETYOLOJİ

Sigara, obezite ve hipertansiyon gibi sorunlar kesin risk faktörlerindendir. Yakın tarihlerde diyabetin de etkili olduğu görülmüştür. Birinci derece akrabasında RHK olan kişilerde de risk artmıştır. RHK riskini etkilemesi yönünden muhtelif beslenme alışkanlıkları ve karsinojenlere mesleki maruziyet ile ilgili çalışmalar yapılmışsa da yeterli kanıt elde edilememiştir. Ilımlı alkol tüketimi (nedeni henüz bilinmiyor) ve fiziksel aktivitenin düşük de olsa koruyuculuğu bulunmaktadır.

3. TANISAL DEĞERLENDİRME

3.1 Semptomlar

Çoğu renal kitle hastalığın geç dönemlerine kadar asemptomatik kalmaktadır. Yan ağrısı, makroskobik hematüri ve ele gelen kitleden oluşan klasik triad nadirdir (%6-10) ve

daha çok agresif histoloji ve ilerlemiş hastalıkla ilişkilidir. Semptomatik RHK'ların %30'unda paraneoplastik sendromlar görülür. Bazı hastalar kemik ağrısı ya da inatçı öksürük gibi metastatik hastalığın neden olduğu semptomlarla başvurabilir.

3.2 Fizik Muayene

RHK tanısında fizik muayenenin rolü sınırlıdır ancak aşağıda sıralanan bulgular varlığında hızlı radyolojik görüntüleme yapılmalıdır.

- Ele gelen abdominal kitle,
- Servikal lenfadenopati,
- Bilateral alt ekstemite ödemi veya gerilemeyen varikosel varlığı.

3.3 Laboratuar Bulguları

RHK tanısında kullanılan spesifik bir laboratuar bulgusu yoktur. Ancak yaygın olarak yapılan testler serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı (GFR), tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer fonksiyon testleri, alkalen fosfataz, laktik dehidrogenaz, serum kalsiyum, koagülasyon testleri ve idrar analizi olarak sıralanabilir. Toplayıcı sisteme bitişik ya da invaze görünümdeki santral renal kitleler için ürotelyal kanseri dışlamak amacıyla idrar sitolojisi ve endoskopik değerlendirme yapılabilir. Aşağıdaki durumlarda ise separe böbrek fonksiyonları, renal sintigrafi kullanılarak tespit edilmelidir:

- Anlamlı kreatinin artışı ya da düşük GFR ile ispatlanmış bozuk renal fonksiyon,
- Soliter böbrek ya da multiple veya bilateral tümörler bulunan hasta.

3.4 Görüntüleme Yöntemleri

RHK'lerin çoğu başka tıbbi nedenlerle yapılan abdominal ultrasonografi (USG) ya da bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemeleri esnasında insidental olarak saptanmaktadır. Görüntüleme bulgularına göre renal kitleler solid ya da kistik olarak sınıflandırılır. Çoğu kitlelere görüntüleme yöntemlerine ilave bir işlem gerekmeden doğru bir şekilde tanı konulur.

3.4.1 Bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme

Renal kitleleri karakterize etmek için BT ya da MRG kullanılır. BT görüntülemede, kontrast uygulamasından önce ve sonra Hounsfield Unit (HU) değerleri karşılaştırılarak, renal kitlelerdeki kontrast artışı hesaplanır. Solid kitlelerde 15 HU veya daha fazla değişiklik canlı tümör dokularını gösterir. Her ne kadar BT ve MRG ile RHK tanısı doğru bir şekilde konulsa da; onkositoma ve yağ oranı düşük anjiomyolipomları RHK'den bu tekniklerle güvenilir bir şekilde ayırt etmek zordur. Kontrastlı batın CT;

- Kontralateral böbreğin morfolojisi ve fonksiyonu
- Primer tümörün yayılımı
- Venöz tutulum
- Rejyonel ve bölgesel lenfadenopati
- Adrenal bez ve diğer organ tutulumları hakkında bilgiler verir.

Kontrastlı abdominal BT anjiografi böbreğin vasküler yapısı hakkında detaylı bilgi gereken durumlarda kullanılabilir. BT sonuçlarıyla net tanı konulamadıysa; kontrastlı ultrasonografi (CUSG), renal kitlenin

karakterizasyonu için değerli bir alternatif olabilir.

MRG vena kavada trombüs olan vakalarda tümör yayılımı hakkında daha detaylı bilgiler verir. Ayrıca kontrast madde alerjisi ve gebelik durumlarında da endikedir. Difüzyon ağırlıklı ve perfüzyon ağırlıklı gibi gelişmiş MRG yöntemlerinin renal kitlelerin değerlendirilmesi için kullanımı araştırılmaya devam etmektedir. Son olarak küçük renal kitlelerin şeffaf hücreli olabilirlik skoru (ccLS) yoluyla şeffaf hücreli RHK (ccRHK) teşhisi için multiparametrik MRG (mpMRG) kullanımı bildirilmiştir. Bu yolla prostat kanseri skorlamasındaki gibi 1-5 arasında skor verilmekte ve 'çok düşük ihtimal' ile 'çok yüksek ihtimal' arasında bir sonuç raporlanmaktadır. Bu şekilde yapılan çalışmalarda mpMRG kullanılarak oluşturulan ccLS skorunun ccRHK tanısında yararlı olduğu bildirilmiştir. Tedavi sonrası kontrollerdeki sık BT çekimi radyasyon maruziyetine sebep olabilir. Böyle bir kaygı varlığında MRG önerilebilir.

3.4.2 Diğer görüntüleme yöntemleri

Renal arteriografi ve inferior venakavografinin seçilmiş hasta grubunda sınırlı bir rolü vardır. Böbrek fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda tedavi planını değerlendirmek amacıyla böbrek sintigrafisi çekilebilir. Pozitron emisyon tomografi (PET-BT), tanıda ve takipte önerilmez.

3.4.3 Metastaz tespitlerinde radyolojik görüntüleme

Hastalarda akciğer metastazı tespit etmek için toraks CT gereklidir ancak cT1a ve cN0, sistemik semptomu olmayan, anemisi veya trombositopenisi bulunmayan hastalarda akciğer metastazı insidansı çok düşük (<%1) olduğundan, toraks BT çekilmeyebilir. Kemik metastazlarının çoğu semptomatik olduğundan, asemptomatik hastalarda kemik taraması endike değildir. Kemik ve beyin taraması semptomatik hastalar ile spesifik klinik ve laboratuvar bulgularının eşlik ettiği hastalarda endikedir. Kemik metastazlarını tanımada difüzyon ağırlıklı MRG kontrastlı BT'den daha etkili görülmektedir.

3.5 Renal Biyopsi

Perkütan renal tümör biyopsisi radyolojik olarak şüpheli lezyonların tanısında, aktif gözlem adayı küçük renal kitlelerin tanısında, ablatif tedavi öncesi histolojik tanı için ve metastatik hastalıkta uygun medikal ve cerrahi stratejiyi belirlemek amacıyla yapılır. Ameliyat öncesi küçük renal kitlelere biyopsi yapılarak gerçekten malign olan tümörlerin cerrahiye gitmesiyle, gereksiz operasyonların ciddi olarak azalacağı savunulmuştur. Tip 4 Bosniak kistler hariç; diğer kistik lezyonlarda, tanısal değeri düşük olduğundan tek başına biyopsi önerilmemektedir. Biyopsi sonucu ne olursa olsun bekle-gör planı uygulanacak komorbid ve genel durumu kötü olan hastalarda biyopsi endikasyonu yoktur. Abdominal görüntüleme tekniklerinin yüksek tanısal doğruluğu nedeniyle cerrahiye uygun kontrast tutulumu olan renal kitlelerde biyopsi endikasyonu yoktur.

4. SINIFLANDIRMA

Renal kitleler patolojik özelliklerine göre 3 ayrı kategoride sınıflandırılabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Patolojik özelliklerine göre renal kitlelerin sınıflandırılması

Malign	Benign	Enflamatuar
· Renal hücreli karsinom (RHK) · Ürotelyal hücreli kanserler · Sarkomlar · Wilms tümörü · Primitif nöroendokrin tümörler · Lenfoma · Lösemi · Metastatik tümörler · Komşu organ tümör invazyonları	· Basit kistler · Anjiomyolipom · Onkositom · Renal adenoma · Metanefrik adenom · Mikst epitelyal stromal tümörler · Leiomyom · Fibrom · Hemanjiyom · Anevrizma · Pseudotümör	· Apse · Fokal piyelonefrit · Ksantogranülomatöz pyelonefrit · Enfekte kist · Tüberküloz · Romatik granülom

Renal kitleler radyolojik özelliklerine göre de aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir (Tablo 2).

4.1 RHK Histolojik Sınıflaması

Şeffaf hücreli (ccRHK), papiller (pRHK) ve kromofob (chRHK) olmak üzere 3 ana RHK tipi vardır. Papiller RHK'nin de tip 1 ve 2 olmak üzere iki ayrı varyantı mevcuttur.

4.1.1 Şeffaf hücreli RHK

En sık görülen RHK tipidir. Düzgün sınırlı, genellikle kapsülsüzdür. Yüzeyi sarı renkli, hemoraji ve nekroz sıklıkla mevcuttur. Proksimal tübül kökenli olup, hipervasküler dir. 3p kromozom kaybı, von Hippel-Lindau (VHL) gen mutasyonu (3p25) sıklıkla bulunur. Genel olarak chRHK ve pRHK'e göre daha kötü prognoza sahip olsa da, bu fark aynı evre ve grade'de kaybolmaktadır.

Tablo 2. Renal kitlelerin radyolojik özelliklerine göre sınıflandırılması

Basit kistik	Kompleks kistik	Yağ içeren tümörler	Diğer
Kist Multiple kist Peripelvik kist Kaliks divertikülü Hidronefroz	Kistik nefrom Kistik RHK Hemorajik kist Enfekte kist Apse Septalı kist Hidrokaliks Kistik Wilms tümörü Anevrizma Tüberküloz Mixt epitelyal stromal tümör	Anjiomyolipom Lipom Liposarkom	RHK Sarkom Lenfoma, Lösemi Metastaz Ksantogranülomatöz pyelonefrit Renal adenom Metanefrik adenom Wilms tümörü Onkositom Leiomiyom Fibrom Hemanjiyom Nöroendokrin tümör

4.1.2 Papiller tip RHK

İkinci sıklıkla görülen RHK tipidir. Düzgün sınırlı ve psödokapsüllüdür. Makroskobik olarak sarı kahverengi renktedir. Trizomi 7, Trizomi 17 ve Y kromozom kaybı görülür. İki tipi mevcuttur. Tip 1 *MET* protoonkogenindeki germline mutasyonlarının aktivasyonu ile ilişkili iken, tip 2 *NRF-ARE* yolağı aktivasyonu ile ilişkilidir. Tip 1 pRHK, Bosniak tip 2F ve 3 kisti taklit edebilir ve Tip 2'ye göre daha sık görülüp daha iyi prognoza sahiptir.

4.1.3 Kromofob tip RHK

Genellikle açık renkli, homojen ve sert yapıda, düzgün sınırlı ve kapsülsüzdür. Tipik genetik değişiklikler arasında Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21. kromozom kaybı mevcuttur. Prognozu diğer tiplerden daha iyidir.

4.2 Diğer Renal Tümörler

4.2.1 Renal medüller kanser

Renal medüller kanser (RMK) oldukça nadir görülür (tüm RHK'in <%0,5). Genellikle orak hücre anemisi olan genç erişkinlerde (medyan 28 yaş) bulunur. En agresif RHK tiplerinden birisidir ve hastaların yaklaşık %67'sinde metastaz mevcuttur. Lokalize durumda tespit edilmiş hastalarda bile birkaç haftada metastaz gelişebilir.

4.2.2 Son dönem böbrek yetmezliğiyle ilişkili karsinoma, kazanılmış kistik hastalıkla ilişkili RHK

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarının %4'ünde RHK görülür. Genel popülasyona göre risk 10 kat artmıştır. Sporadik RHK vakalarına göre daha çok multisentrik ve bilateral olma eğiliminde olup daha genç yaşta ortaya çıkar. Ancak sporadik vakalara göre daha selim seyretmektedir. Bu hastalarda en sık pRHK görülür.

4.2.3 Renal kortikal adenom

Otopsilerde %7-23 oranında görülmektedir. Daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkar. Sigara kullanımı ve son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkilidir.

4.2.4. Onkositom

Renal solid kitlelerin %3-7'sini oluşturmaktadır. Vakaların %7-32'sinde RHK ile birliktedir. BT ve MRG ile kesin ayırıcı tanı yapılamaz. Santral nekroz nedeniyle araba tekerleği görüntüsü tipik radyolojik bulgusudur.

4.2.5 Anjiomyolipom (AML)

AML benign mezenşimal kökenli bir tümördür. Böbrek kitlelerinin %1-5'ni oluşturur. Sporadik olabileceği gibi Tüberoz skleroz kompleksinin bir parçası olarak da görülebilir. Kadınlarda erkeklerden 2 kat daha sık bulunur. Klasik AML tamamen benign karakterdedir ancak perivasküler epiteloid hücreli tümör (PEComas) ailesinden olan epiteloid tipi, agresif özellik gösterip metastazlarla ortaya çıkabilir. Hastalar ağrı, hematüri ve ele gelen kitle ile başvurabileceği gibi retroperitoneal kanama durumlarında şok tablosu ile de başvurabilir. Tümör boyutunun 4 cm'den büyük olması, anjiogenik komponentin derecesi ve Tüberoz sklerozis varlığı kanama için risk faktörleridir.

Tablo 3. Kistik renal kitleler için Bosniak sınıflaması

Bosniak Sınıf	Özellikler	Plan
1	İnce duvarlı basit kist. Septa, kalsifikasyon veya solid bileşen yok. Su yoğunluğundadır ve kontrast tutmaz.	Benign
2	İnce septaları bulunan benign kistler. Duvarlarında ince ve kısa kalsifikasyon alanları görülebilir. Kist üniform yapıdadır. İyi sınırlı kontrast tutmayan bu kistler genellikle 3 cm'den küçüktürler.	Benign
2F	İyi sınırlı bu kistler çok sayıda ince septa içerir. Bu septalar veya kist duvarı hafif kalınlaşmıştır. Kalın ve nodüler kalsifikasyon bulunabilir. Kontrastlanma görülmez. Genellikle 3 cm'den büyüktürler.	Bazıları malignidir. 5 yıl takip etmek gerekir.
3	Kalın, düzgün ya da düzensiz septa ve/veya duvar yapısında. Kanser şüphesi taşır. Belirgin kontrast tutulumu vardır. %40-60 kanser saptanır. Geri kalanlar ise kist içine kanama, enfekte kist veya diğer benign durumları içerir.	Cerrahi veya aktif gözlem. %50 malign
4	Tip 3 kategorideki kistlerin tüm özelliklerinin yanında kontrast madde tutan yumuşak doku kitlesi de bulunur. %85-100 malignidir.	Cerrahi, çoğu malignidir.

4.2.6 Kistik renal tümörler

Kistik kitlelerin malignite potansiyelini tespit için Bosniak sınıflaması kullanılır (Tablo 3).

5. EVRELEME

RHK evrelemesinde 2017 TNM evrelemesi kullanılmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4. RHK 2017 TNM Evreleme sistemi

T- Primer tümör
Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor
T0: Primer tümöre ait bir bulgu yok
T1: Tümör en büyük boyutu ≤ 7 cm ve böbrekte sınırlı
- T1a: Tümör ≤ 4 cm
- T1b: 4 cm < tümör ≤ 7 cm

T2: Tümör en büyük boyutu > 7 cm ve böbrekte sınırlı
- T2a: 7 cm < tümör ≤ 10 cm
- T2b: Tümör > 10 cm

T3: Tümör büyük venlere ve perinefritik yağ planlarına uzanım göstermekte ancak Gerota dışına çıkmamış, aynı taraf adrenal bezi invaze etmemiş.
- T3a: Tümör renal ven veya segmental dallarına uzanmış, veya pelvikalikseyal sistemi ya da perirenal ve/veya renal sinüs yağını invaze etmiş, Gerota fasyasını aşmamış
- T3b: Tümör diyafram altı vena kavaya uzanım göstermiş
- T3c: Tümör diyafram üstü vena kavaya uzanım göstermiş

T4: Tümör Gerota fasyasının dışına çıkmış (aynı taraf adrenal bez tutulumu burada değerlendirilmektedir).

N- Bölgesel lenf nodları
Nx: Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilememiş
N0: Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1: Bölgesel lenf nodu / nodları tutulumu var

M- Metastaz
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz var

TNM evreleme sistemi kullanılarak yapılan RHK evrelemesi ise şu şekildedir (Tablo 5).

Tablo 5. pTNM evreleme grubu

Evre 1: T1 N0 M0
Evre 2: T2 N0 M0
Evre 3: T3 N0 M0
T1,2,3 N1 M0
Evre 4: T4 veya M1

5.1. Anatomik Sınıflama Sistemleri

Renal tümörlerin tanımını standardize etmek için çeşitli modeller önerilmiştir. Bunlar PADUA sınıflama modeli, RENAL nefrometri skoru, C-indeks, Arteryal bazlı kompleksite (ABC) skor sistemi, zonal NePhRO skorlama sistemi olarak sıralanabilir. Bu modellerde skorlama için tümör boyutu, tümörün endofitik/ekzofitik özelliği, tümörün toplayıcı sisteme ve renal sinüse yakınlığı, anterior ya da posterior yüzde olması ve üst ya da alt polde olmasına göre skorlama yapılmaktadır. Bu tür modeller nefron koruyucu cerrahinin ve tümör ablasyon tekniklerinin morbiditesini öngörmede kulanılmaktadır. Ancak en uygun tedaviyi seçerken bu modellerdeki skorlar kadar, hasta ve cerrahın özellikleri de göz önünde tutulmalıdır.

5.1.2 Prognostik faktörler

RHK prognostik faktörlerini anatomik, histolojik, klinik ve moleküler faktörler olarak sınıflandırabiliriz.

Anatomik faktörler; tümör boyutu, venöz invazyon, renal kapsüler invazyom, adrenal tutulum, lenf nodu tutulumu ve uzak metazstaz varlığıdır. Dikkat edildiğinde anatomik faktörlerin TNM evrelemesinde kullanılan kriterler olduğu görülmektedir.

Histolojik faktörler olarak; Fuhrman derecesi (Kromofob hücreli kanserde Fuhrman grade verilemez), RHK subtipi, sarkomatoid özellikler, mikrovasküler invazyon, tümör nekrozu, toplayıcı sistem tutulumu ve Xp11.2 translokasyon olarak sıralanabilir. RHK subtipleri içinde en iyi prognozlu chRHK iken ccRHK kötü prognoza sahiptir. Papiller tip 1 de tip 2' ye göre daha iyi prognoza sahiptir. Toplayıcı kanal hücreli ve medüller RHK en kötü prognoza sahip tümörlerdir.

Klinik faktörler ise daha çok hasta performansı ve metastatik semptomları içerir. Bunlar hastanın performans durumu, kaşeksi, anemi, lokal semptomların varlığı, platelet sayısı, nötrfil lenfosit oranı, albümin ve C-reaktif protein olarak sıralanabilir.

Moleküler faktörler; karbonik anhidraz 9, vasküler endotelyal growth faktör, hipoksiyle indüklenebilen faktör, Ki67, p53, p21, E-cadherin, osteopontin, CD44, BAP1 geni ve PBRM1 geni olarak sıralanabilir.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al.Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. Eur J Cancer 2018;103:356-387.
2. Capitanio U, Bensalah K, Bex A et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. Eur Urol 2019; 75(1): 74-84.
3. Levi F, Ferlay J, Galeone C et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. BJU Int 2008; 101(8): 949-58.
4. Moch H. Kidney cancerç In: Stewart BW, Wild CP, eds. World Cancer Report 2014. Lyon, International Agency for research on Cancer, 2014, pp 436-443.
5. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs-

part A: Renali penile, and testicular tumours. Eur Urol 2016; 70 (1): 93-105.
6. Al-Bayati O, Hasan A, Pruthi D, Kaushik D, Liss MA. Systematic review of modifiable risk factors for kidney cancer. Urol Oncol 2019; 37(6): 359-371.
7. Kim HL, Belldegrun AS; Freitas DG et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. J Urol 2003; 170(5): 1742-6.
8. Magera JS Jr, Leibovich BC, Lohse CM et al. Association of abnormal preoperative laboratory values with survival after radical nephrectomy for clinically confined clear cell renal cell carcinoma. Urology 2008; 71(2): 278-82.
10. Jayson M, Sander H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. Urology 1998; 51(2): 203-5.
11. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. Radiographics 2008; 28 (5): 1325-1338.
12. Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, Mulcahy KA, Haroon A. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. Clin Radiol 2009; 64(5): 517-22.
13. Rosenkratz AB, Hindman N, Fitzgerald EF, Niver BE, Melamed J, Babb JS. MRI features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. AJR Am J Roentgenol 2010; 195(6): W421-7.
14. Hindman N, Ngo L, Genega EM et al. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? Radiology 2012; 265(2): 468-77.
15. Pedrosa I, Sun MR, Spencer M et al. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. Radiographics 2008; 28(4): 985-1003.
16. Gong IH, Hwang J, Choi DK et al. Relationship among total kidney volüme, renal function anda ge. J Urol 2012; 187(1): 344-9.
17. Ferda J, Hora M, Hes O, Ferdova E, Kreuzberg B. Assesment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. Eur J Radiol 2007; 62(2): 295-301.
18. Shao P, Tang L, Li P et al. Precise segmental renal artery clamping under the guidance of dual-sourcce computed tomography angiography during laparoscopici partial nephrectomy. Eur Urol 2012; 62(6): 1001-8.
19. Fan L, Lianfang D, Jinfang X, Yijin S, Ying W. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. J Ultrasound Med 2008; 27(6): 875-85.
20. Mitterberger M, Pelzer A, Colleselli D et al. Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney cancer. Eur J Radiol 2007; 64(2): 231-8.
21. Mueller-Lisse UF, Mueller-Lisse UL. Imaging of advanced renal cell carcinoma. World J Urol 2010; 28(3): 253-61.
22. Putra, LGJ, Minor TX, Bollton DM, Appu S, Dowling CR, Neerhut GJ. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. Urology 2009; 74(3): 535-9.
23. Giannarini G, Petralia G, Thoeny HC. Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and bladder cancer including pelvic lymph node staging: a critical analysis of the literatüre. Eur Urol 2012; 61(2): 326-40.
24. Steinberg RL, Rasmussen RG, Johnson BA et al. Prospective performance of clear cell likelihood scores (ccLS) in renal masses evaluated with multiparametric magnetic resonance imaging. Eur Radiol 2021; 31(1): 314-324.
25. Capogrosso P, Capitano U, La Croce G et al. Follow-up after treatment for renal cell carcinoma: the evidence beyond the guidelines. Eur Urol Focus 2016; 1(3): 272-281.
26. Park JW, Jo KM, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma.
27. Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. J Urol 1993; 150(4): 1112-4.
28. Voss J, Drake T, Matthews H et al. Chest computed tomography for staging renal tumors: validation and simplification of a risk prediction model from a large contemporary retrospective cohort. BJU Int 2020; 125(4): 561-567.
29. Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 1997; 24(3): 507-22.
30. Koga S, Tsuda S, Nishikido M et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. J Urol 2001; 166(6): 2126-8.
31. Seaman E, Goluboff ET, Ross S, Sawczuk IS. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. Urology 1996; 48(5): 692-5.
32. Beuselinck B, Pans S, Bielen J et al. Whole-body-diffusion-weighted-magnetic resonance imaging for the detection of bone metastases and their prognostic impact in metastatic renal cell carcinoma patients treated with angiogenesis inhibitors. Acta Oncol 2020; 59(79: 818-824.
33. Veltri A, Garetto I, Tosetti I et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging guided needle

biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. Eur Radiol 2011; 21(2*)*: 393-401.
34. Richard PO, Lavallee LT, Pouliot F et al. Is routine reanl tumor biopsy associated with lower rates of benign histology following nephrectomy for small renal masses? J Urol 2018; 200 (4): 731-736.
35. Marconi L, Dabestani S, Lam TB et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. Eur Urol 2016; 69(4): 660—673.
36. Barbarik ZL: Principles of genitourinary radiology. New York: Thieme Medical, 1994.
37. Klatte T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinom: a literatüre review. World J Urol 2018; 36(12): 1943-1952.
38. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K et al. Histopathology of surgical treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage.
39. Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. N Eng J Med 2016; 374(2): 135-145.
40. Volpe A, Novara G, Antonelli A et al. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. BJU Int 2012; 110(1): 76-83.
41. Alvarez O, Rodriguez MM, Jordan L, Sarnaik S. Renal medullary carcinoma and sickle cell triat: systematic review. Pediatr Blood Cancer 2015; 62(10): 1694-9.
42. Breda A, Lucarelli G, Rodriguez-Faba O et al. Clinical and pathological outcomes of renal cell carcinoma (RCC) in native kidneys of patients with end-stage renal disease: a long-term comparative retrospective study with RCC diagnosed in the general population. World J Urol 2015; 33(1): 1-7.
43. Tsai HY, Lee KH, Ng KF, Kao YT, Chuang CK. Clinicopathologic analysis of renal epitheloid angiomyolipoma: consecutively excised 23 cases. Kaohsiung J Med Sci 2019; 35(1)33-38.
44. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. J Urol 2002; 168(4): 1315-1325.
45. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. BJU Int 2005; 95(7):939-42.
46. Klatte T, Ficarra V, Gratzke C et al. A literature review of renal surgical anatomy and surgical strategies for partial nephrectomy. Eur Urol 2015; 68(6): 980-92.
47. Spaliviero M, Poon BY, Karlo CA et al. An arterial based complexity (ABC) scoring system to assess the morbidity profile of partial nephrectomy. Eur Urol 1016; 69(1): 72-9.
48. Hakky TS, Baumgarte AS, Allen B et al. Zonal NePhRO scoring system: a superio renal tumor complexity classification model. Clin Genitourin Cancer 2014; 12(1): e13-8.
49. EAU guidelines on renal cell carcinoma, 2021.

Lokalize ve Lokal İleri Böbrek Tümörlerinde Tedavi Yaklaşımları

Sedat SOYUPEK, Sefa Alperen ÖZTÜRK, Taylan OKSAY

50 Bölüm

GİRİŞ

Lokal ve lokal ileri renal hücreli karsinomun (RHK) tedavisi, tarihsel olarak açık radikal nefrektomi (ARN) ile başlamıştır. Sonrasında, açık yöntemdeki büyük yaranın neden olduğu artmış ağrı, enfeksiyon riski ve hastanede kalış süresi gibi dezavantajları ortadan kaldıran laparoskopik radikal nefrektomi (LRN) yöntemi uygulanmış, uygun vakalarda renal parankimin ve organın korunmasını sağlayan açık parsiyel nefrektomi (APN) ve bunun laparoskopik (LPN) ve robotik (RPN) cerrahileri uygulanmıştır. Cerrahiyi kaldıramayacak morbiditeler hastalarda ise radyofrekans ablasyon (RFA), kriyo (dondurma) veya anjio-embolizasyon gibi minimal invaziv yaklaşımlar da uygulanmaktadır. Seçilmiş hasta grubunda aktif izlem de bir seçenektir.

AÇIK RADİKAL NEFREKTOMİ

1969'da Robson tarafından tanımlanan açık radikal nefrektomi (ARN) yönteminde, gerota fasyası açılmadan böbrek ve sürrenal bezi, üreter üst ucu ile birlikte an-blok olarak çıkarılır. Robson'un tanımına göre kolonun medializasyonunu takiben öncelikle arterden başlayarak renal pedikül kontrolü sağlanır. Mümkünse diyaframın kruslarından aortun bifurkasyosuna kadar para-aortik ve parakaval lenfadenektomi yapılır.

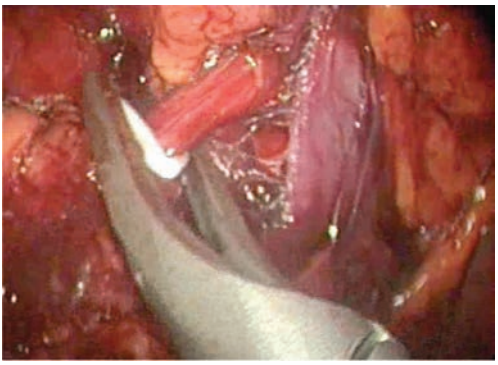
Günümüzde laparoskopik (LRN) ve robotik (RRN) yöntemlerde de bu prensiplere uyulmaktadır. İpsilateral adrenalektomi başlarda standart olarak yapılırken, radyolojik veya intraoperatif görüntüsü normal olan adrenallerde %97 den fazla oranda tümör olmadığının gösterilmesi sonrasında her hastaya yapılmamaya başlandı. EAU rehberinde, adrenal tutuluma ait bulgu olmayan vakalarda adrenalektomi önerilmemiştir.

Lenf nodu diseksiyonu (LND), lokalize böbrek tümörlü hastalarda standart yapılması gereken bir işlem değildir. Klinik nodal tutulumu olan hastaların %20'den daha azında patolojik tutulum olduğu gösterilmiştir. T1 tümörlerde LND'nin genel ve progresyonsuz sağ kalıma etkisi gösterile-

memiştir. LND gerekliliği, tekniği (lokalize / genişletilmiş), sentinel lenfadenektomi, nodal tutulumun preoperatif nomogramla tahmini gibi konular halen araştırılmaktadır. Bu konuda yapılan tek randomize prospektif çalışmada, klinik N0M0 renal tümörlerde lenfatik tutulumun %4 civarında olduğu gözlenmiş, lenfadenektomi yapılmayan grupla sağ kalımların farklı olmadığı gösterilmiştir. İleri evre, yüksek tümör derecesi, sarkomatoid diferansiasyon ve koagülatif nekroz varlığında nodal tutulum riski artmaktadır. Tutulan lenf nodu sayısı ve ekstrakapsüler yayılım da önemlidir. 4'den fazla nod pozitifliği ve ekstrakapsüler uzanımın olması, klinik prognozu olumsuz etkilemektedir. Capitano ve ark. büyük tümör kitlesi ve sarkomatoid diferansiasyon gibi olumsuz prognostik özelliklerin varlığında yapılan genişletilmiş lenfadenektominin kansere özgü sağkalım avantajı olduğunu gösterdiler. EAU kılavuzunda organa sınırlı hastalık durumunda genişletilmiş LND önerilmemektedir. AUA kılavuzunda işlem öncesi görüntülemede veya işlem esnasında palpabl lenf nodu olan hastalarda evreleme amaçlı LND yapılması önerilmiştir.

LAPAROSKOPİK RADİKAL NEFREKTOMİ

İlk ARN'den 27 yıl sonra, Clayman ve ekibi Amerika'da laparoskopik radikal nefrektomi operasyonunu gerçekleştirdi. Açık cerrahiye göre intraoperatif kanama miktarının ve postoperatif ağrının daha az olması, hastanede kalış süresinin kısalığı ve kozmetik avantajları LRN'yi oldukça popüler hale getirmiştir. Port girişi esnasında organ yaralamaları, intraoperatif olarak vasküler, barsak, dalak, diyafram yaralanmaları ve postoperatif dönemde ileus rastlanılabilen komplikasyonlardır. Günümüzde LRN; transperitoneal, retroperitoneal, el yardımlı, tek port veya doğal orifisler kullanılarak yapılabilmektedir. Başlangıçta küçük ve lokalize kitleler için kullanılan bu yöntem, zamanla tecrübenin artması, teknolojik ilerlemeler ve sütür tekniklerinin gelişmesi ile renal ven veya vena kava'da tümör trombüsü olan T3 hastalarda da başarılı bir şekilde yapılabilmektedir (Resim 1).



Resim 1. Laparoskopik radikal nefrektomi vakasında pedikül diseksiyonu sonrası renal arterin hemolok klip ile kontrolü

ROBOTİK RADİKAL NEFREKTOMİ

Son 20 yıl içerisinde robotik teknoloji, onkoloji vakalarına oldukça hızlı bir şekilde adapte olmuştur. Laparoskopik cerrahiye göre öğrenme eğrisinin daha kısa olması daha büyük optik büyütmeler ve operasyon esnasında 3 boyutlu görüntü sağlaması robotik prosedürlerin etkinliğini arttırmaktadır. JAMA'da yayınlanan bir çalışmada 2002-2015 yılları arasında RRN oranının %1,5'ten %27'e çıktığı, özellikle bu artışın

maliyet üzerindeki etkisi vurgulanmıştır. LRN'ye göre değerlendirildiğinde genel anlamda sonuçlar açısından belirgin fark olmasa da, RRN'nin ekonomik maliyetleri daha fazladır. Diğer yandan laparoskopik eksizyonu oldukça zor olabilecek kitlelerde (>15 cm), Abaza ve ark. RRN ile oldukça başarılı sonuçlar elde ederek robotik teknolojinin özellikle büyük tümörlerde daha avantajlı olduğunu bildirdiler.

AÇIK LAPAROSKOPİK VE ROBOTİK RN KARŞILAŞTIRILMASI

LRN ile ARN karşılaştırıldığında onkolojik sonuçlar benzer bulunmuştur. Rekürrenssiz, kansere özgü ve genel sağkalım oranları benzerken; LRN grubunda daha az analjezik ihtiyacı ve daha kısa yatış süresi saptanmış, perioperatif kan kaybı laparoskopik grupta daha düşük bulunmuştur. Khan ve ark. 7 cm üzerindeki renal kitlelerde yaptıkları prospektif çalışmada, LRN ve ARN arasında 18 aylık takipte uzak metastaz açısından fark bulmadılar. Diğer yandan otuz yedi çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde genel ölüm oranlarının LRN grubunda özellikle 7 cm'den küçük tümörlerde ARN'ye göre daha az olduğu gösterilmiştir. Hastanede kalış süresi, postoperatif ağrı, intraoperatif kanama, transfüzyon ihtiyacı ve komplikasyonlar açısından LRN daha üstünken; operasyon süresi ARN'de daha kısadır. Maliyet açısından bakıldığında LRN'ye yeni başlanılan kliniklerde tecrübe artana kadar LRN dezavantajlıyken ilerleyen dönemlerde aradaki fark LRN lehine değişmiştir.

LRN transperitoneal ya da retroperitoneal olarak yapılabilir. Yaklaşımda önemli olan cerrahın deneyimidir. Transperitoneal yöntemin daha geniş alanda çalışma, büyük kitlelerde alan daralması yaşanmaması, tümöral trombüslerin çıkarılması gibi avantajları vardır. Retroperitoneal yöntemde daha kısıtlı alanda çalışılmakta ancak erken vasküler kontrol, renal artere pozisyon nedeniyle kolay ulaşım, barsakların alanda olmaması ve trans yönteme göre barsak diseksiyonu gerekliliği ve yaralanma riski olmaması, daha kısa operasyon süresi gibi avantajları vardır. Klinik evre T2 veya T3a hastalarda, retroperitoneal LRN ile ARN arasında 5 yıllık sağ kalımlar arasında fark yokken, intra ve postoperatif komplikasyonlar açısından retroperitoneal LRN daha avantajlı bulunmuştur. Genel olarak retrotrans LRN sonuçları benzerdir.

RRN'de; genel operasyon süresinin daha uzun olması, maliyet fazlalığı gibi dezavantajlar, LRN'yi robotik cerrahiye göre daha avantajlı kılmaktadır. ROSULA (robotic surgery for renal masses) grubunun 2019'da sonuçlarını yayınladığı, ≥cT2 renal kitlelerde RRN ve LRN'nin karşılaştırıldığı çok merkezli çalışmada; 3 yıllık sürede RRN yapılma oranı %11,75 artarken, LRN'de %5.39 azalma olduğu gözlendi. Robotik grupta ameliyat süresi daha uzunken; patolojik değerlendirmede grade, patolojik evre ve lenf nodu pozitifliği RRN grubunda daha yüksekti. Komplikasyonlar açısından iki grup arasında fark gözlenmedi. On iki çalışma ve 64 bin hastanın dahil olduğu meta-analizde ise LRN grubuna göre robotik grupta daha uzun operasyon süresi, daha kısa hastanede kalış süresi ve daha yüksek maliyet sonuçla-

rı bildirilmiştir. Bununla birlikte RRN'nin operasyon süresi 7 çalışmada LRN'den daha kısa bulundu. Kanama miktarı, transfüzyon ihtiyacı ve komplikasyonlar arasında fark gözlenmezken, RRN grubunda daha fazla lenfadenektomi yapıldığı gözlendi. Pozitif cerrahi sınır robotik grupta yüksek bulunmuş, iki çalışmada ise benzer sonuçlar elde edilmiştir.

PARSİYEL NEFREKTOMİ

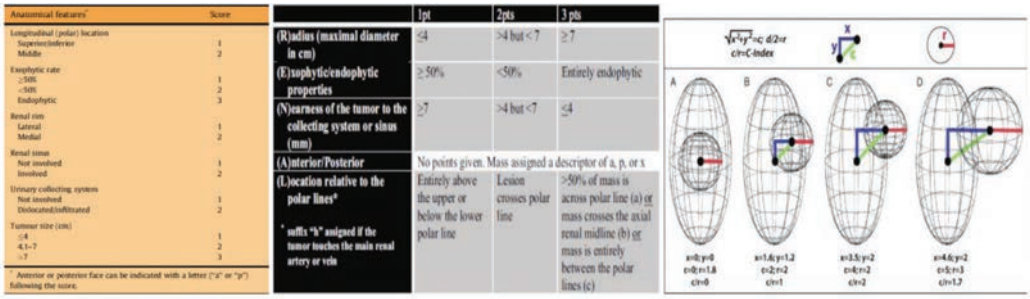
Radikal nefrektominin en önemli dezavantajlarından birisi cerrahi sonrası renal rezerv kaybıdır. Bu yüzden hasta ilerleyen dönemde kronik böbrek yetmezliği (KBY) açısından riskli hale gelir. Özellikle diyabet, hipertansiyon gibi her iki böbreği de etkileyen hastalıkları veya sağlam böbrekte geçirilmiş enfeksiyona ikincil gelişen skarı olanlar, tekrarlayan taş hastalığı ve renal arter darlığı öyküsü olanlar işlem öncesinde dikkatle değerlendirilmelidir. Soliter böbreğinde kitlesi olanlar ya da bilateral böbrek kitlesi olan hastalarda radikal nefrektomi KBY ile sonuçlanır. Bu vakalarda parsiyel nefrektomi (PN) uygulanmalıdır.

EAU kılavuzunda, T1 hastalarda PN yapılması, soliter böbrekli veya KBY'si olan uygun T2 hastalarda ise PN'ye öncelik verilmesi önerilmektedir.

Cerrahi öncesinde PN'nin başarısını, intraoperatif veya post operatif dönemde gelişebilecek komplikasyonları, postoperatif renal fonksiyonları, eksizyon sonrası onkolojik sonuçların öngörülmesi ve tümöral özelliklerin standardizasyonu amacıyla farklı nefrometri skorları oluşturulmuş ve kullanılmıştır. Bunlar başlıca R.E.N.A.L nefrometri skoru, P.A.D.U.A skoru ve C-indeks'dir (Şekil 1).

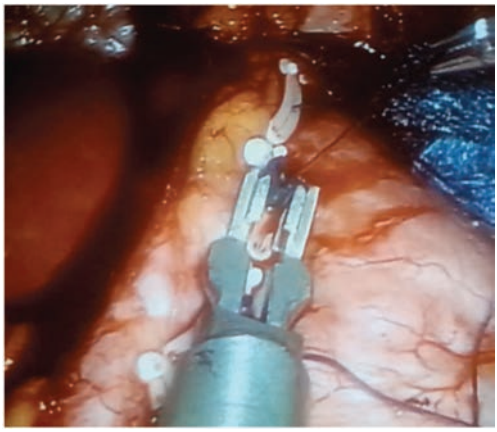
Bu skorlara göre değerlendirme yapılarak hastanın PN'ye uygunluğu değerlendirilir. Tümörün lokalizasyonu, pediküle yakınlığı, egzo-endofitik büyüme, tümör boyutu gibi parametreler değerlendirilerek tümörün kompleksisitesi belirlenmektedir. Tümör vakasına uygulanacak cerrahi ve minimal invaziv yöntemlere karar verirken bu parametrelerden faydalanılmaktadır. Komplike tümörlerde (R.E.N.A.L. nefrometri skoru >6.5, PADUA skoru>7.5) açık cerrahi düşünülebilir. Deneyimli merkezlerde T1b tümörlerde LPN ile APN arasında onkolojik sonuçlar ve komplikasyonlar açısından farklılık bulunmadığı bildirilmiştir.

PN açık (APN), laparoskopik (LPN) veya robotik (RPN) yöntemlerle uygula-



Şekil 1. Renal tümörlerde tümör kompleksisitesini belirleyen skorlama sistemleri. Sırası ile, P.A.D.U.A. skoru, R.E.N.A.L. nefrometri skoru ve Santralite indeksi

nabilir. PN'de ilk basamak, iyi bir diseksiyonla böbrek, damarlar ve kitlenin ortaya konulmasıdır. Bunun için böbreğin alt polü, üst polü ve posterioru serbestlenmelidir. Üreter identifiye edildikten ve askıya alındıktan sonra, renal hiluma yönelerek renal arter ve ven diseke edilir. Damar loopları ile askıya alınır. Renal arter komplet olarak askıya alınabileceği gibi, sadece tümörlü parankim dokusunu besleyen segmental arter ya da arterler de tek tek askıya alınabilir. Takiben kitle vizüel olarak ya da ultrasonografi yardımı ile tespit edilir. Kanamanın kontrolü amacıyla bulldog klempler veya vasküler klempler ile sadece arter veya arter ve ven klemplenerek sıcak iskemi uygulanır ve renal kitle eksize edilir. Sıcak iskemi süresinin genel olarak 20-25 dakikayı geçmemesi tercih edilir. Bu sürelerin aşılması postoperatif erken dönemde akut böbrek yetmezliği ve kalıcı renal hasar açısından riski artırmaktadır. İskeminin böbreğe etkisini azaltmak için bazı yöntemler de kullanılmaktadır. Aralıklı pedikül klemplenmesi, klempin erken açılması, segmental arter klemplenmesi, parankimin kompresyonu ya da pedikül klemplenmeden (non-iskemik) PN yapılmasının iskemik etkiyi azalttığı ve önlediği çalışmalarda gösterilmiştir. İleri sütür tekniklerinin (devamlı sütür, geri kayması olmayan kilitli sütür, klip kullanarak sürekli sütürasyon) kullanımı ile sütürasyon süresi kısaltılarak iskemik sürenin azaltılması amaçlanmıştır (Resim 2). Tek katlı renorafi veya renorafisiz koagülan ajanlarla kanama kontrolü gibi teknikler kullanılarak renorafinin yaratacağı parankimal iskemi ve kaybın önüne geçilmeye çalışılmıştır. 20-25 dakikadan uzun iskemi süresi gerekecek kompleks ve büyük kitlelerde renal metabolizmayı yavaşlatmak ve serbest radikallerin etkisini azaltmak için soğuk iskemi de uygulanabilir.



Resim 2. Robotik PN'de hemolok klip kullanarak sürekli parankimal sütürasyon yapılması.

AÇIK, LAPAROSKOPİK VE ROBOTİK PARSİYEL NEFREKTOMİ KARŞILAŞTIRILMASI

You ve ark. tarafından 26 çalışma ve 8095 hastadan oluşan LPN ve APN verilerinin değerlendirildiği meta-analizde, cerrahi sonuçlar, operasyon süreleri ve intraoperatif komplikasyonlar açısından iki grup arasında fark gözlenmemiştir. Kanama miktarı, kan transfüzyon oranları ve hastanede kalış süresi açısından LPN daha avantajlı bulunmuştur. Pozitif cerrahi sınır, LPN grubunda daha fazla görülmüştür. Subgrup analizinde T1a kitlelerde fark gözlenmemiştir.

RPN ve APN'nin karşılaştırıldığı bir meta analizde ise, RPN grubunda kan kaybı ve transfüzyon oranlarının daha düşük,

postoperatif komplikasyonların daha az, hospitalizasyon süresinin daha kısa ve renal fonksiyonların daha iyi korunduğu gösterilmiştir. Renal hiler kontrolün RPN grubunda daha iyi olmasının, kanama ve renal fonksiyon avantajı sağladığı düşünülmüştür. Vücut kitle indeksinin <28 olduğu vakalarda, pozitif cerrahi sınır açısından RPN daha avantajlı bulunmuştur.

RPN ile LPN'nin sonuçlarının karşılaştırıldığı bir meta analizde; açık cerrahiye dönüş, radikal cerrahiye dönüş, sıcak iskemi süresi, cerrahi sonrası GFR düşüşü, hastanede kalış süresi RPN grubunda daha düşükken; komplikasyonlar, cerrahi sonrası kreatinin oranları, operasyon süresi, kan kaybı ve pozitif cerrahi sınır oranlarında gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir.

LPN ve RPN'nin karşılaştırıldığı yakın tarihli çalışmada, LPN ve RPN arasında onkolojik ve fonksiyonel sonuçlar açısından fark olmadığı; açık cerrahiye dönüş, hastanede kalış süresi ve sıcak iskemi süresi açısından RPN'nin daha iyi olduğu ancak maliyet açısından LPN'nin avantajlı olduğu bildirilmiştir.

Her üç cerrahi teknikte; PN sonuçlarının değerlendirildiği, Mehra ve ark. yaptığı çalışmada; trifekta (peroperatif komplikasyon olmaması, negatif cerrahi sınır, <30dk sıcak iskemi süresi) sonuçlarına, istatistiksel anlamlı fark olmaksızın APN, LPN ve RPN'de sırasıyla %73.1, %64.3 ve %61.5 oranında ulaşılmıştır. LPN ve RPN gruplarında sonuçların benzer olduğu, ancak RPN'de maliyetlerin daha yüksek olduğu vurgulanmıştır.

PN de önemli faktörlerden biri de "cerrahi yük" olarak tarif edilen, yapılan ameliyat sayısıdır. RPN vakalarında trifekta sonucuna ulaşmayı sağlayan en önemli faktörün, yapılan vaka sayısı olduğu gösterildi. 2076 hastanın dahil edildiği RECORD-2 çalışmasında da pozitif cerrahi sınırı predikte eden en önemli faktörün cerrahi yük (yılda 60 dan fazla PN yapılması) olduğu gösterildi.

LOKALİZE RENAL TÜMÖRLERDE AKTİF İZLEM

Aktif izlem tanım olarak küçük çaplı renal kitlelerin görüntüleme yöntemleri (USG, BT, MR) ile takip edilmesi ve klinik progresyon durumunda cerrahi uygulanması yöntemidir. T1a hastalarda altın standart tedavi olan PN yanında; aktif izlem (Aİ), termal ablasyon ve gerektiğinde cerrahi yapılabilir. Aİ genellikle yaşlı, komorbiditesi fazla olan hastalarda tercih edilir. Küçük, solid, sınırları net seçilen homojen renal kitlesi olan yaşlı ve yüksek riskli hastalarda aktif izlem önerilmektedir. Çok merkezli prospektif randomize çalışmada, <4cm renal tümörü olan 497 hasta Aİ ve primer tedavi gruplarına ayrıldı. Aİ grubundaki hastalar, komorbiditeleri fazla, multipl ve bilateral tümörlü yaşlı hastalardı. Aİ ve tedavi gruplarında iki yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla %92 ve %95; 5 yıllık sağ kalım %92 ve %75 iken, 5 yıllık kansere özgü sağ kalım %99 ve %100 olarak bulunmuştur. Küçük renal kitlelerin büyüme hızını kesin predikte edecek bir parametre halen bulunmamıştır. Histopatolojik özellikler büyüme hızı ile ilgilidir. Yüksek grade'li ve şeffaf hücreli küçük tümörlerin agresif büyüme potansiyeli vardır. Renal biyopsi tümör tipi ve grade'ini belirle-

yerek progresyon konusunda fikir verebilir. Aİ'den ertelenmiş tedaviye geçiş sürecindeki hastaların verilerinin değerlendirildiği 10 çalışmalık sistematik derlemede en fazla yapılan işlemin cerrahi olduğu gözlendi. Rezeke edilen kitlelerde %30'a varan oranlarda benign histoloji gözlenirken, metastaz oranı %0-3.1, kansere bağlı ölüm oranı %0-4 ve diğer sebeplere bağlı ölüm %0-45.6 olarak bulundu. Ertelenmiş tedavi endikasyonları; kitlenin büyümesi, klinik evrenin ilerlemesi, hasta isteği, hasta kondüsyonunun düzelmesi veya diğer prosedürler için yeterli hale gelmesi olarak belirlenmiştir.

Lokalize renal kitlelerde aktif izlemin değerlendirildiği 28 çalışmanın sistematik derlemesinde, yıllık ortalama lineer büyümenin T1a tümörlerde 0.22 cm, T1b-T2 tümörlerde ise 0.45 cm olduğu gösterildi. Metastatik progresyon T1a'da (%1-6) ve T1b'de (%0-5) benzerdir. Kansere özgü ölüm oranı %0-%18 arasında, diğer sebeplere bağlı ölüm oranı ise %0-%45 arasında tespit edilmiştir.

MİNİMAL İNVAZİV YÖNTEMLER (MİY)

Laparoskopik/robotik veya açık cerrahi yöntemlerin anestezi ve cerrahiye bağlı morbiditelerinin olması, küçük renal tümörlerin tedavisinde komorbiditeleri olan hastalarda MİY'in kullanılmasının yolunu açmıştır. PN'nin hasta komorbiditelerine bağlı yapılamadığı ve renal fonksiyonların korunması gereken hastalarda tümöral hücrelerin ablasyonu amacıyla çeşitli teknikler uygulansa da bunların en popüler olanı radyofrekans ablasyon (RFA) ve kriyoablasyondur (KA). Bu teknikler açık, laparoskopik ya da perkütan yöntemlerle uygulanabilir. Ancak işlem öncesinde patolojik tanının doğrulanabilmesi için kitleden biyopsi alınması önerilmektedir. Renal biyopsi alınması kitlenin benign/malign ayrımının yapılması, tümör grade'inin saptanması ve tümör histopatolojik tipinin ayırt edilmesi açısından önemlidir. Benign kitlelerde aktif tedavi çoğu zaman gereksizdir. Ablatif tedavi önerilen hastalarla mutlaka işlem öncesinde fayda ve zararları hakkında ön görüşme yapılmalıdır. Klinikte kullanımı daha az olan ancak küçük renal kitlelerde uygulanabilen stereotaktik vücut radyoterapisi, yüksek yoğunluk odaklı ultrason (HIFU), mikrodalga ablasyon ve interstisyel termal lazer terapisi gibi tedavi yöntemleri de bulunmaktadır.

Kriyoablasyon yönteminde önce doku sıcaklığı -40/-50 derecelere düşürülmekte, sonrasında çözülmeye bırakılarak tümör hücreleri nekroza uğratılmaktadır. Kriyoproblar ile Argon gazı dokuya uygulanarak hedeflenen kitle içerisinde buz topu oluşturulur. İşlem süresince doku ve çevresindeki ısı değişimleri yakın takip edilir. Teknik laparoskopik veya perkütan yöntemle yapılabilir. PN'ye uygun olmayan yüksek riskli hastalar KA adayıdırlar. Bunun yanında soliter böbrekli, multipl tümör gelişim riski yüksek olan olan genetik sendromu olanlar ya da VHL hastalarında da KA düşünülebilir. 4 cm'den büyük tümörler, hiler yerleşimli tümörler, kistik komponentli tümörler ve intrarenal yerleşimli tümörler relatif; koagülopati ise mutlak kontrendikasyondur. İşlem öncesinde mutlaka skorlama sistemleri ile tümöral kompleksisite

değerlendirilmelidir. Tecrübenin artmasıyla daha kompleks kitlelere de KA yapılsa da bu hastalarda komplikasyon riskinin arttığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Perkütan yöntem BT, MR ya da USG eşliğinde yapılabilir. USG eşliğinde yapılan perkütan KA'nın değerlendirildiği 42 çalışmanın dahil edildiği sistematik derlemede, başarı oranı %97, rekürrens oranı %1.8 ve komplikasyon oranı %9.35 olarak bulunmuştur. Perkütan KA daha çok posterior ve egzofitik kitlelerde ve yaşlı, komorbid hastalarda yapılırken; laparoskopik KA ise anterior ve endofitik kitlelerde yapılmıştır. KA'da teknik başarı oranı %95'lerdedir. Laparoskopik ve perkütan yöntemlerde komplikasyonlar benzerdir. Komplikasyon oranları %8-20 arasındadır ve genellikle minör komplikasyonlardır. cT1a hastalarda başarı oranları daha iyidir. Lokal rekürrens cT1a vakalarda %7.7 ve cT1b de %34.5 iken, hastalıksız sağ kalım 1, 2 ve 3. yılda sırasıyla %92.5, %89.3 ve %86.7 dir. Tümör çapında her 1 cm artış hastalık progresyon riskini %32 artırmaktadır. 5 yıllık kanser spesifik mortalite oranı %7.6-9 arasında bulunmuştur. İlk KA sonrasında rekürrens olan vakalara tekrar KA yapılabilir.

Radyofrekans ablasyon (RFA): KA'ya benzer şekilde laparoskopik ya da perkütan yolla uygulanabilir. Tümör dokusuna uygulanan iğneler vasıtası ile radyofrekans enerji doku içerisinde sıcaklığı 100 dereceye kadar yükselterek hücre nekrozuna yol açar. Endikasyonlar KA ile aynıdır. Tümörün büyüklüğü, yerleşimi ve subtipi başarıyı etkiler. RFA'nın sonuçlarının değerlendirildiği 967 hastalık derlemede yaklaşık %6 oranında rezidüel tümör gözlenirken, lokal tümör progresyon oranı %4.7 olarak bulundu. Onkolojik progresyon genellikle ilk işlemden 12 ay sonra tespit edilirken, tedavi başarısızlığında en önemli faktör kitlenin merkezi yerleşimli ve 3 cm'den büyük olmasıydı. Tek seans RFA sonrası ilk ayda görüntüleme ile başarı cT1a'da %81, cT1b'de ise %81'dir. Yeterli cevap alınmazsa re-RFA yapılabilir ve başarı oranı %95'lere çıkar.

Literatürde MİY'ler ile PN kıyaslanmıştır. Mayo klinikte yapılan çalışmada cT1a vakalara PN, RFA ve KA yapılmış, 5 yıllık lokal rekürrenssiz sağ kalım oranları sırasıyla %97.7, %95.9 ve %95.9 iken, 5 yıllık kansere özgü sağ kalım oranları 99.3,% 95.6 ve %100 olarak bulunmuştur. Uhlig tarafından yapılan meta-analizde genel mortalite oranları KA ve RFA grubunda daha yüksek gözlenirken, kansere spesifik mortalite oranlarında fark bulunmadı. PN vakalarının daha genç ve daha az komorbid olmaları çalışmalarda seçim hatası yaratmaktadır ve karşılaştırmada dikkate alınmalıdır. Genel olarak MİY'lerde lokal rekürrensin PN'den daha yüksek olduğu gözlendi. Ablatif yöntemlerle PN'nin kıyaslanmasında yapılmış çalışmalarda ciddi heterojenite olması, metodolojik farklılıklar, kontrol grubu olmayan tek kollu çalışmaların yapılmış olması, genellikle retrospektif çalışma yapılmış olması gibi nedenlerle, güncel literatürdeki verilerle kanıt düzeyi yüksek sonuçlara ulaşılması zordur.

HIFU: Yüksek yoğunluk odaklı ultrasonografi tedavisi, ultrasonografi dalgalarının tümör dokusuna odaklanması ve termal ablasyon yaratması mantığıyla çalışır. Dokuda 60 dereceye varan sıcaklık oluşmakta ve sonuçta koagülasyon nekrozu oluşmaktadır. Bu teknikte enerji transferi için dokuya penetre olacak herhangi

bir prob ya da iğne gereksinimi olmadığı için non-invaziv bir yöntemdir. Solunum ile böbreğin mobilizasyonu ve üst poldeki kitlelerin kotun arkasında kalması ve ses dalgalarının buraya iletilememesi gibi dezavantajlar vardır. Etkinliği ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak kılavuzlarda MİY'ler, küçük kitlesi olan komorbid hastalarda daha çok önerilmektedir. Renal biyopsi işlem öncesinde yapılmalıdır. 3 cm'den büyük kitlelerde rutin olarak MİY'ler önerilmemektedir. Hasta seçimi ve hastanın potansiyel fayda/zarar konusunda bilgilendirilmesi önemlidir.

LOKAL İLERİ EVRE BÖBREK TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ

Tanı anında RHK'lerin yaklaşık % 65'i lokalize, %16'sı lokal olarak yayılmış ve %16'sı uzak metastaz yapmış durumdadır. Vakaların %4-10'unda vena kava inferior veya renal vende trombüs görülmektedir. 5 yıllık sağ kalım oranı lokalize tümörde %92, lokal ileri tümörde %68 ve metastatik grupta %12'dir. Lokal ileri evre tanımının içerisine tümörün majör venlere ulaşması, adrenal invazyonu, perirenal yağ dokusu invazyonu veya gerotayı aşması girmektedir. Bu evrede standart tedavi cerrahidir. Bu evrede adrenal tutulum, lenf nodu tutulumu ve vena kava tutulumu ayrı başlıklarda incelenecektir.

Lokal ileri Renal Hücreli Karsinomda Lenf Nodu Diseksiyonu

Lokal ileri evre renal tümörlerde LND'nin rolü halen tartışmalıdır. Randomize kontrollü tek çalışmada LND'nin sağ kalım avantajı gösterilemedi ancak vakaların çoğu lokalize renal tümörlü vakalardı. T1a tümörlerde %4 olan nodal tutulum oranı T3 vakalarda %40'lara çıkmaktadır. Nodal tutulumun olması kötü prognostik özellik göstermektedir ve 5 yıllık sağ kalım oranı nodal tutulumda %5-30 oranındadır. Bekema ve ark. nın yaptığı meta analizde, RN + genişletilmiş lenfadenektomi grubunda, LND yapılmayan gruba göre 5 yıllık sağkalımın oranının %15 daha iyi olduğu gösterildi. Yüksek riskli, nonmetastatik rezektabl tümörü olan hastalarda LND'nin ve adjuvan tedavinin değerlendirildiği ASSURE çalışmasına 1943 hasta dahil edildi ve vakaların 3'te birinde LND RN'ye eklendi. Klinik nodal tutulumu olan (cN (+)) hastaların hepsine, cN(-) hastaların ise %30'una LND yapıldı. LND grubunda ortalama 3 (1-8) lenf nodu çıkarıldı ve patolojik LN (+) liği %24 oranındaydı. LND yapılan ve yapılmayan gruplarda sağ kalımlar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Luo ve ark. nın yaptığı meta analizde, cT1-T4NxM0 hastalarda ve subgrup olarak lokal ileri (cT3-T4NxM0) hastalarda LND'nin etkinliği değerlendirildi. Genel olarak LND'nin sağkalıma katkısı yokken, lokal ileri subgrupta LND ile anlamlı oranda genel sağ kalımın daha iyi olduğu tespit edildi.

Lokal ileri evre cN(-) hastalarda, patolojik nodal tutulum oranı %0-25 arasındayken, cN(+) hastalarda, bu oran %10.3-%54.5 arasındadır. Görüntülemede tespit edilen veya intraoperatif rastlanılan büyümüş lenf nodları en azından evreleme (patolojik tutulum), prognoz ve klinik takip açısından çıkarılmalıdır. LND ilave morbidite yaratmamaktadır. Genişletilmiş LND'nin etkisi cN(-) hastalarda belirsizdir.

Adrenalektomi

Güncel kılavuzlarda preoperatif görüntülemede ya da intraoperatif olarak adrenal metastazı şüphesi var ise adrenalektomi yapılması önerilmiştir. Görüntülemede şüpheli tutulum yanında üst polde 7 cm'den büyük renal kitlelerde, adrenal invazyon riski artmaktadır. Lokal ileri evre RHK'da rutin adrenalektominin onkolojik sonuçlarda ek bir fayda sağlamadığı, retrospektif geniş serili tek merkez çalışmada gösterilmiştir.

Venöz Trombüs Tedavisi

RCC'lerin %4-10'unda vena kava inferiorda trombüs gözlenmektedir. Venöz trombüs varlığı bariz kötü prognostik özellik taşır. Trombüsü olan renal tümörlü hastalara uygulanacak cerrahi yöntem konusunda standart bir cerrahi yaklaşım bulunmamaktadır. Trombüs seviyesi izole renal ven tutulumundan diaframın üstüne çıkan trombüs varlığı gibi farklı yayılım gösterebilir ve buna göre 4 seviyede sınıflandırılır. Tutulum seviyesi arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Martinez'in yaptığı çalışmada, izole renal ven tutulumunda RN sonrası 5 yıllık sağ kalım % 43.2, IVC'nin diyafram altı tutulumunda %37, diyafram üstü tutulumunda ise %22 olarak bulunmuştur. Venöz trombüsü olan RHK vakalarındaki klasik tedavi yöntemi agresif tümör eksizyonu ve trombektomidir. Preoperatif dönemde İVC filtresi kullanımı ve tümör embolizasyonu yapılıp yapılmayacağı; IVC'ye cerrahi olarak ulaşım yöntemleri, özel cerrahi manevraların (karaciğer mobilizasyonu, aortik klempleme, Pringle manevrası) uygulanması, vasküler kontrol için dolaşımın by-pass edilmesi prosedürleri (venö-venöz veya kardiyopulmoner by-pass) veya derin hipotermik dolaşım arresti gibi yöntemlerin hangi vakalarda uygulanacağı, perioperatif stratejilerin (örneğin antikoagülan kullanımı) ne olacağıyla ilgili literatürde farklı yaklaşımlar ve sonuçlar bulunmaktadır. Genel olarak tümör trombüsüne yaklaşımı belirleyen ana faktör, trombüsün seviyesi ve vena kavanın oklüzyon derecesidir.

Son yıllarda tümör trombüs eksizyonunda robotik cerrahi ile başarılı sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Mayo klinik tarafından yapılan çalışmada seviye I-II trombüslü vakalarda açık ve robotik trombektomi karşılaştırılmış, robotik cerrahi kolunda kanama, transfüzyon ihtiyacı ve komplikasyon oranları belirgin olarak daha az iken, sağ kalım oranları benzer bulunmuştur. Renal tümör çapından çok trombüsün seviyesi cerrahi tekniğin seçimini belirler. Trombüs seviyesinin artması cerrahiyi daha komplike hale getirir.

EAU kılavuzunda, nonmetastatik IVC trombüsü olan RHK vakalarında performans durumunun da iyi olması halinde komplet tümör eksizyonu ve trombektomi yapılması önerilmektedir. Metastatik trombüslü vakalarda ise multidisipliner yaklaşım önemlidir ve cerrahinin kar-zarar oranı iyi hesaplanmalıdır.

ADJUVAN TEDAVİLER

Non-metastatik renal kitlelerin tedavisinde cerrahi altın standarttır. Bu hastalarda 5 yıllık ve 10 yıllık sağ kalım oranları %84 ve %76 civarındadır. Bununla birlikte yüksek grade, lokal ileri hastalık, lenf nodu invaz-

yonu gibi yüksek risk faktörleri içeren %30-40 hastada genellikle tam kür sağlanamaz ve tümör nüksü gözlenir. Yüksek riskli bu grupta nüks ve metastazların önlenmesi, mikrometastazların yok edilmesi, tümöral kitle boyutunun azaltılması ve kür şansını arttırabilmek için perioperatif dönemde sistemik tedavi verilmesi gündeme gelmiştir.

RHK'da adjuvan tedavi amacıyla interlökin, aşılar, kemoterapötikler ve güncel olarak hedefe yönelik tedaviler hastalara uygulanmıştır. Adjuvan tedavi ağırlıklı olarak vasküler endotelyal growth faktör yolağı (VEGF) ve mTOR inhibitörleri üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak bu tedavilerden istenilen sonuçlar elde edilememiş ve tedavi gruplarında plaseboya göre bariz bir avantaj sağlanamamıştır. ASSURE çalışmasında yüksek riskli 1943 RHK hastası sunitinib, sorafenib ve plasebo gruplarına ayrıldı. Ortalama hastalıksız sağ kalım süreleri sırasıyla 5.8 yıl, 6.1 yıl ve 6.6 yıl olarak raporlanmıştır. Çalışmada genel sağ kalım açısından da fark gözlenmedi. S-TRAC çalışmasında rezeksiyon sonrası yüksek rekürrens riski olan şeffaf hücreli RHK hastalarında sunitinib hastalıksız sağ kalımda daha iyi sonuç gösterse de genel sağ kalımda plaseboya üstünlüğü gösterilemedi. Pazopanibin ile etkinliğinin araştırıldığı PROTECT çalışmasında, axitinib kullanılan ATLAS çalışmasında, Sorafenib kullanılan SORCE çalışmalarında benzer şekilde plaseboya göre sağ kalım avantajı gözlenmemiştir. mTOR inhibitörü olan everolimusun kullanıldığı EVEREST çalışmasının sağ kalım sonuçları beklenmektedir. Yakın tarihli bir meta analizde adjuvan tirozin kinazların şeffaf hücreli RHK'daki sonuçlarına bakıldığında genel sağ kalımlarda istatistiksel anlamlı bir avantaj gösterilmemişse de hastalıksız sağ kalımın genel ve yüksek riskli grupta daha iyi olduğu bulunmuştur. Hasta seçimi adjuvan tedavide önemlidir ve adjuvan tedavi planlanırken bu grup ilaçların toksisiteleri dikkate alınmalıdır. Yüksek riskli RHK vakalarında Avrupa İlaç Ajansı adjuvan sunitinib kullanımını onaylamamıştır. İmmün kontrol noktası inhibitörleri de adjuvan amaçlı çalışmalarda uygulanmaktadır. Nivolumab (PROSPER; NCT03055013), Pembrolizumab (KEYNOTE-564; NCT03142334), Atezolizumab (IMmotion010; NCT03024996) ve Durvalumab (RAMPART, NCT03288532) ile yapılan çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

Neo-Adjuvan Tedaviler

Hastadaki metastatik yükün azaltılması, kitlenin küçültülmesi, rezektabilitenin artırılması, venöz trombüslerin geriletilmesi gibi amaçlarla neoadjuvan tedaviler uygulanmıştır. Literatürde bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda tümör çapında azalma, vena kava trombüs seviyelerinde gerileme hatta parsiyel nefrektomi yapılmasına izin verecek şekilde düzelme gibi vaka bazında bazı sonuçlar elde edilmiştir. Bugünkü veriler eşliğinde lokalize ve lokal ileri evre RHK'da neoadjuvan tedaviler halen deneysel kabul edilmektedir. Pembrolizumab, nivolumab, axitinib, spartalizumab gibi ilaçlarla yapılan çalışmalar sürmektedir. Bu ilaçların yara iyileşmesini geciktirme, cerrahi diseksiyonu zorlaştırma, cevapsız olduğunda hastalığın ilerleme olasılığı gibi

potansiyel riskleri de ilgili çalışmaların sonuçları alındığında tekrar değerlendirilmelidir.

Radyoterapi

Yüksek riskli lokalize ve lokal ileri RHK vakalarında radyoterapinin adjuvan olarak faydalı olduğunu gösteren retrospektif çalışmalar vardır. Bununla birlikte preoperatif dönemde yapılan radyoterapinin rezeke edilmesi mümkün olmayan çok büyük renal kitlelerde fibrozis ile küçülme, kapsül kalınlaşması ve vasküler sklerozis yaratarak tümörün daha kolay çıkarılmasını sağladığı iddia edilmiştir. Radyoterapi teknolojisindeki ilerlemeler, intraoperatif RT, sterotaktik RT gibi yöntemlerin kullanılmasına rağmen, bahsedilen teknik avantajlar ve özellikle sağ kalım oranları açısından, RT'nin faydası net değildir. Stereotaktik ablatif radyoterapi (SABR) uygulanan renal kitleli hastalardaki lokal kontrol, toksisite ve renal fonksiyon sonuçlarının değerlendirildiği meta analizde; tümör boyutunda azalma ve/veya lokal progresyonun kaybolması şeklinde tarif edilen lokal kontrol, hastalarının %97'sinde görülürken, %1.5 hastada grade 3-4 toksisite geliştiği ve hastalarda -7.7 ml/dk GFR kaybı olduğu gözlenmiştir. RHK vakalarında RT halen beyin, kemik ve yumuşak doku metastazlarının tedavisinde veya opere edilemeyen (in-op) kitlelerin yarattığı bası etkisi, kanama ve ağrı gibi semptomların giderilmesinde palyatif amaçlı kullanılmaktadır. 1624 hastanın dahil edildiği meta analizde, adjuvan RT'nin lokal ve bölgesel rekürrensi azaltmasına rağmen hastalıksız ve genel sağ kalıma faydası olmadığı gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. EAU guidelines on Renal Cell Carcinoma. Limited Update March 2021.
2. Blute ML, Gupta M, Crispen PL. Lymph Node Dissection for Small Renal Masses. Urol Clin North Am. 2017 May;44(2):269–74.
3. Blom JHM, van Poppel, Maréchal HJM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 3088. Eur Urol. 2009 Jan;55(1):28-34.
4. Capitanio U, Suardi N, Matloob R, et al. Extent of lymph node dissection at nephrectomy affects cancer-specific survival and metastatic progression in specific sub-categories of patients with renal cell carcinoma (RCC). BJU Int. 2014 Aug;114(2):210–5.
5. Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline 2021.
6. Cinar O, Gunseren KO, Cicek C, Vuruskan BA, Vuruskan H. Laparoscopic Transperitoneal Radical Nephrectomy for Renal Masses with Level I and II Thrombus. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2019 Jan;29(1):35–9.
7. Jeong IG, Khandwala YS, Kim JH, Han DH, Li S, Wang Y, et al. Association of Robotic-Assisted vs Laparoscopic Radical Nephrectomy With Perioperative Outcomes and Health Care Costs, 2003 to 2015. JAMA. 2017 Oct 24;318(16):1561–8.
8. Abaza R, Gerhard RS, Martinez O. Robotic Radical Nephrectomy for Massive Renal Tumors. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2020 Feb;30(2):196–200.
9. Khan MMA, Patel RA, Jain N, Balakrishnan A, Venkataraman M. Prospective analysis of laparoscopic versus open radical nephrectomy for renal tumours more than 7 cm. J Minimal Access Surg. 2019;15(1):14–8.
10. Zhu X, Yang X, Hu X, Zhang X. Retroperitoneoscopic versus open surgical radical nephrectomy for 152 Chinese patients with large renal cell carcinoma in clinical stage cT2 or cT3a: A long-term retrospective comparison. J Cancer Res Ther. 2016 Jun;12(2):805–10.
11. Anele UA, Marchioni M, Yang B, et al. Robotic versus laparoscopic radical nephrectomy: a large multiinstitutional analysis (ROSULA Collaborative Group). World J Urol. 2019 Nov;37(11):2439–50.
12. Crocerossa F, Carbonara U, Cantiello F, et al. Robot-assisted Radical Nephrectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. Eur Urol. 2020 Nov 17; S0302 2838(20)30854-X.
13. You C, Du Y, Wang H, et al. Laparoscopic Versus Open Partial Nephrectomy: A Systemic Review and Meta-Analysis of Surgical, Oncological, and Functional Outcomes. Front Oncol. 2020;10:583979.

14. Tsai S-H, Tseng P-T, Sherer BA, Lai Y-C, Lin P-Y, Wu C-K, et al. Open versus robotic partial nephrectomy: Systematic review and meta-analysis of contemporary studies. Int J Med Robot Comput Assist Surg MRCAS. 2019 Feb;15(1):e1963.
15. Choi, JE, You JH, Kim DK, et al. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2015. 67: 891.
16. Li M, Cheng L, Zhang H, Ma L, Wang Y, Niu W, et al. Laparoscopic and Robotic-Assisted Partial Nephrectomy: An Overview of Hot Issues. Urol Int. 2020;104(9–10):669–77.
17. Mehra K, Manikandan R, Dorairajan LN, Sreerag S, Jain A, Bokka SH. Trifecta Outcomes in Open, Laparoscopy or Robotic Partial Nephrectomy: Does the Surgical
18. Peyronnet, B. Tondut L, Bernhard JC et al. Impact of hospital volume and surgeon volume on robot-assisted partial nephrectomy outcomes: a multicentre study. BJU Int, 2018. 121: 916.
19. Schiavina, R, Mari A, Bianch L, et al. Predicting positive surgical margins in partial nephrectomy: A prospective multicentre observational study (the RECORd 2 project). Eur J Surg Oncol, 2020. 46: 1353.
20. Pierorazi PM, Johnson MH, Ballet MW, et al. Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. Eur Urol, 2015. 68: 408.
21. Campi R, Sessa F, Corti F, et al. Triggers for delayed intervention in patients with small renal masses undergoing active surveillance: a systematic review. Minerva Urol E Nefrol Ital J Urol Nephrol. 2020 Aug;72(4):389–407.
22. Mir MC, Capitanio U, Bertolo R, et al. Role of Active Surveillance for Localized Small Renal Masses. Eur Urol Oncol. 2018 Aug;1(3):177–87.
23. Subiela JD, Mercadé A, Balañà J, et al. [Ultrasound-guided cryotherapy of small renal masses: Systematic review.]. Arch Esp Urol. 2019 Oct;72(8):750–8.
24. Staziaki PV, Vadvala HV, Furtado VF, Daye D, Arellano RS, Uppot RN. Early trends and predictors of renal function following computed tomography-guided percutaneous cryoablation of a renal mass in patients with and without prior renal impairment. Radiol Bras. 2020 Jun;53(3):141–7.
25. Pickersgill, NA, Vetter JM, Kim EH, et al. Ten-Year Experience with Percutaneous Cryoablation of Renal Tumors: Tumor Size Predicts Disease Progression. J Endourol, 2020. 34: 1211.
26. Vollherbst D, Bertheau R, Kauczor H-U, Radeleff BA, Pereira PL, Sommer C-M. Treatment Failure After Image-Guided Percutaneous Radiofrequency Ablation (RFA) of Renal Tumors - A Systematic Review with Description of Type, Frequency, Risk Factors and Management. ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed. 2017 Mar;189(3):219–27.
27. Andrews JR, Atwell T, Schmit G, et al. Oncologic Outcomes Following Partial Nephrectomy and Percutaneous Ablation for cT1 Renal Masses. Eur Urol. 2019 Aug;76(2):244–51.
28. Uhlig J, Strauss A, Rücker G, et al. Partial nephrectomy versus ablative techniques for small renal masses: a systematic review and network meta-analysis. Eur Radiol. 2019 Mar;29(3):1293–307.
29. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. Eur Urol. 2013 Nov;64(5):799–810.
30. Ristau BT, Manola J, Haas NB, et al. Retroperitoneal Lymphadenectomy for High Risk, Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: An Analysis of the ASSURE (ECOG-ACRIN 2805) Adjuvant Trial. J Urol. 2018 Jan;199(1):53–9.
31. Luo X, J-X Li, Y-T Liu, et al. Influence of lymph node dissection in patients undergoing radical nephrectomy for non-metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019. 23: 6079.
32. Weight CJ, Kim SP, Lohse CM, et al. Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland. Eur Urol 2011;60: 458-464
33. Martínez-Salamanca JI, Huang WC, Millán I, et al. Prognostic impact of the 2009 UICC/AJCC TNM staging system for renal cell carcinoma with venous extension. Eur Urol. 2011 Jan;59(1):120–7.
34. Cao C, Bi X, Liang J, et al. Long-term survival and prognostic factors for locally advanced renal cell carcinoma with renal vein tumor thrombus. BMC Cancer. 2019 Feb 13;19(1):144.
35. Rose KM, Navaratnam AK, Faraj KS, et al. Comparison of Open and Robot Assisted Radical Nephrectomy With Level I and II Inferior Vena Cava Tumor Thrombus: The Mayo Clinic Experience. Urology. 2020 Feb;136:152–7.
36. Lardas M. Stewart F, Scrimgeour D, et al. Systematic Review of Surgical Management of Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma with Vena Caval Thrombus. Eur Urol, 2016. 70: 265.
37. Massari F, Di Nunno V, Mollica V, Graham J, Gatto L, Heng D. Adjuvant Tyrosine Kinase Inhibitors in Treatment of Renal Cell Carcinoma: A Meta- Analysis of Available Clinical Trials. Clin Genitourin Cancer, 2019. 17: e339.

38. Martini A, Fallara G, Pellegrino F, et al. Neoadjuvant and adjuvant immunotherapy in renal cell carcinoma. World J Urol. 2021 May;39(5):1369-1376.
39. Correa RJM, Louie AV, Zaorsky NG, et al. The Emerging Role of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Primary Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur Urol Focus. 2019 Nov;5(6):958-969.
40. Rodríguez-Fernández IA, Rodríguez-Romo L, Hernandez-Barajas D, et al. Adjuvant Radiation Therapy After Radical Nephrectomy in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 448.

Metastatik Böbrek Tümöründe Tedavi Yaklaşımları

Ahmet GÜZEL, Taylan OKSAY, Sedat SOYUPEK

51 Bölüm

Renal hücreli karsinom (RHK), dünya çapında yaklaşık 400.000 vaka insidansı ile kadınlarda tüm kanserlerin % 3'ünü ve erkeklerde % 5'ini temsil eden üçüncü ürolojik kanserdir. RHK'nin birçoğu, hastalara yapılan radyolojik tetkikler sırasında rastlantısal olarak lokalize tümör şeklinde tanı almasına rağmen, halen tanı anında hastaların % 30'u metastatiktir ve lokalize hastalık nedeniyle tedavi olan hastaların takip sırasında yaklaşık % 5'inde lokal nüks, % 20-30'unda ise lokalize lezyonlar için ameliyat olduktan sonra metastazlar gelişir. Bu metastazlar genellikle büyük, multiple ve sıklıkla lenf nodu, renal ven ve/veya vena kava invazyonu ile birliktedirler. Histolojik olarak yaklaşık %75'i şeffaf hücreli tiptir. Metastatik hastalıkta 5 yıllık sağkalım oranı ise % 11,6'dır. Metastatik RHK (mRHK) tedaviye en dirençli tümörlerden biridir. Klasik sitotoksik kemoterapinin RHK'da anti tümoral aktivitesi minimaldir. Tarihsel olarak interlokin-2 (IL-2) ve interferon alfa (IFN-α) bazlı sitokin tedavilerinde ciddi yan etkiler olmasının yanında, hastaların sadece %7-8'inde ortalama 12 aylık bir sağkalım sağlanabilmiştir. Son yirmi yılda, RHK'nın moleküler patogenezinin anlaşılmasını sağlayan önemli gelişmeler olmuştur. Bu gelişmeler RHK patogenezindeki yolakları hedef alan hedefe yönelik tedavi (HYT) stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Son on yılda hedefe yönelik tedaviler mRHK'nın sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir. Vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri (sunitinib, sorafenib, pazopanib, bevacizumab, axitinib) ve Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedef (mammalian target of rapamycin (mTOR)) inhibitörleri (temsirolimus ve everolimus), mRHK'nin birinci basamak tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Son 3 yıl içinde, immün kontrol noktası inhibitörleri (CPI'ler) (immünoterapi) (nivolumab ve ipilimumab), mRHK'lı hastalar için tedavi durumunu önemli ölçüde değiştirmiş ve klinik sonuçları daha da iyileştirmiştir.

METASTATİK RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA LOKAL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

RHK hastalarının %20-30'u tanı anında metastatik olup, ortalama sağkalım süreleri çok kısadır. Bu hastalarda cerrahi ve sistematik tedavi kombinasyonları ile ortalama sağkalım sürelerinin uzatılması amaçlanmaktadır. Metastatik RHK'de lokal tedavilerin üç amacı vardır. Bunlar; Sistemik tedavi ile kombine edilen sitoredüktif nefrektomi (SN), tek veya az sayıdaki metastazın tedavisinde metastazektomi ve primer tümör nedeniyle oluşan ağrı, kanama, paraneoplastik sendromların kontrolü için palyatif amaçlı nefrektomidir.

SİTOREDÜKTİF NEFREKTOMİ

Tarihsel süreç içinde mRHK tedavisinde cerrahinin rolü birçok değişim geçirmiştir. Başlangıçta metastatik hasta grubunda nefrektomi; ağrı palyasyonu, hematüri tedavisi ve paraneoplastik sendromları engelleme amacıyla yapılmaktaydı. Bazı yayınlarda radikal nefrektomi sonrasında spontan metastaz regresyonu bildirilse de bu fenomen olguların %2'sinden azında saptanmıştır. 1970'lerde mRHK'de palyatif nefrektomi ile ortalama 6 aylık sağkalım ve nefrektomi ile %6'lık mortalite oranları bildirilmiş, dolayısıyla nefrektomi gerekmedikçe önerilmemiştir. Sitoredüktif nefrektomi (SN), sistemik tedavi öncesinde veya sonrasında primer tümör dokusunun çıkarılması anlamını taşımaktadır. Kansere özgü ve genel sağkalım sürelerini uzatmak amacıyla yapılmaktadır. Sitoredüktif nefrektomi; primer tümörden kaynaklanabilecek yeni metestazları önleyerek, tümör yükünü azaltıp sistemik tedavinin etkinliğini arttırarak, tümöre bağlı lokal ve paraneoplastik sistemik semptomları engelleyerek ve primer tümörün immün sistem üzerindeki baskılayıcı etkisini ortadan kaldırarak fayda sağlamaktadır. Performans durumu iyi olan tek veya oligometastatik rezeke edilebilecek tümörü olan hastalara SN uygulanmalıdır.

Sitoredüktif nefrektomi için uygun hasta seçiminde Uluslararası Metastatik Böbrek Kanseri Veritabanı Konsorsiyumu (IMDC) risk modeli ve Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi (MSKCC) risk modeli yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo1). Kötü risk grubundaki hastalara SN'nin uygulanmaması önerilmektedir.

Metastatik RHK'de, SN'nin rolü ile ilgili 2001 yılında yayınlanan iki önemli randomize Faz III çalışma cerrahiyi popular hale getirmiştir. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütünün (EORTC) Genitouriner Grup 30947 çalışması ve Güneybatı Onkoloji Grubu (SWOG) 8949 çalışmaları, sistemik IFN-α immunoterapisi öncesinde nefrektomi uygulanan grubun sağkalım oranının, sadece sistemik immunoterapi uygulanan hasta grubu ile karşılaştırıldığında daha iyi olduğunu göstermiştir. SWOG 8949 çalışmasında, 246 hasta SN ile birlikte IFN-α2b ve yalnız IFN-α2b şeklinde randomize edilmiştir. Bu çalışma SN ile birlikte 3 aylık (11.8-8.1 ay) sağkalım avantajı ortaya koymuştur. Benzer bir çalışma olan EORTC 30947'de, 85 hasta aynı şekilde iki gruba randomize edilmiş ve 10 aylık (17-7 ay) sağkalım avantajı gösterilmiştir. Bu iki çalışmanın birlikte analizi sonucu SN ile

Tablo 1. Metastatik renal hücreli karsinom için risk sınıflandırma modelleri

MSKCC		IMDC	
Risk faktörü	**Sınıflandırma**	**Risk faktörü**	**Sınıflandırma**
KPS <%80	İYİ (0) 3 yıllık genel sağkalım oranı % 31	KPS <%80	İYİ (0) 2 yıllık genel sağkalım oranı % 75
LDH >1.5 × NÜS		Nötrofil > NÜS	
Hemoglobin < NAS	ORTA (1-2) 3 yıllık genel sağkalım oranı % 7	Hemoglobin < NAS	ORTA (1-2) 3 yıllık genel sağkalım oranı % 53
Düzeltilmiş kalsiyum >10 mg/dL		Kalsiyum > NÜS	
Nefrektomi olmaması	KÖTÜ (>2) 3 yıllık genel sağkalım oranı % 0	Tanıdan tedaviye kadar geçen süre <1 yıl	KÖTÜ (>2) 8.8 aylık medyan genel sağkalım
		Trombosit > NÜS	

***IMDC**: Uluslararası Metastatik Böbrek Kanseri Veritabanı Konsorsiyumu, **KPS**: Karnofsky performans durumu, **LDH**: Laktat dehidrojenaz, **NAS**: Normalin alt sınırı, **MSKCC**: Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi, **NÜS**: Normalin üst sınırı*

kombine tedavide medyan 13.6 aya karşın sadece sistemik tedavide 7.8 ay medyan sağkalım görülmüştür. Cerrahi morbidite ve mortalitenin kabul edilebilir düzeyde olduğu (%1,4) ve hastaların %94'ine operasyondan ortalama 19 gün sonra immunoterapi başlanabildiği gösterilmiştir. Bu çalışmaların handikapları arasında; çalışmanın retrospektif olması ve çalışmaya dahil edilen hastaların genel olarak performans durumlarının iyi olması sayılabilir.

Yakın tarihli iki prospektif randomize çalışma CARMENA ve SURTIME, metastatik renal hücreli karsinomun tedavi paradigmasını kısmen değiştirmiştir. CARMENA çalışması, hedeflenen tedavi alanında SN'nin gerekli olup olmadığını araştırmak için yürütülürken, SURTIME, sunitinib ile birlikte ertelenmiş SN'nin doğal hedefe yönelik tedavi direncine sahip hastaları belirlemek için kullanılıp kullanılamayacağını araştırdı. Yakın zamanda hedefe yönelik tedavi (HYT) öncesi, SN'nin etkinliğini araştıran CARMENA çalışmasının sonuçları yayınlanmıştır. Orta ve kötü risk grubundaki hastalarda sadece sunitinib alan grupta SN sonrası sunitinib alan grupla kıyaslandığında genel sağkalım sürelerinin kötü olmadığı gösterilmiştir. Massari ve arkadaşları tarafından yayınlanan CARMENA çalışmasının sorulara yeterli yanıt vermediğini savundukları 15 tane retrospektif çalışmayı inceledikleri meta analiz çalışmalarında sistemik tedavi öncesi uygulanan SN'nin, hem şeffaf hücreli hem de diğer tip mRHK'de genel sağkalımı arttırdığı belirtilmiştir. CARMENA çalışmasının 2019 yılında sunulan güncellemesinde gecikmiş SN'nin özellikle orta risk grubundaki ve sistemik tedaviye iyi yanıt veren hastalarda sağkalıma olumlu bir katkısının olduğu bildirilmiştir.

Diğer bir çalışma olan EORTC tarafından yapılan SURTIME çalışmasında ise, sunitinib öncesi ve sonrası SN uygulanan iki grup hasta karşılaştırılmıştır. Sunitinib sonrası SN yapılan hastalarda sağkalım oranlarının daha iyi olduğu görülmüştür. Sunitinib tedavi yanıtı iyi olan hastalara SN yapılması nedeniyle bu sağkalım avantajı sağlanabilmiştir. Çalışmadaki hasta sayısının az olması çalışmanın en önemli sınırlılığıdır.

Tablo 2. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) 2020 kılavuzu mRHK cerrahi tedavi önerileri

Öneriler	Öneri Derecesi
MSKCC düşük riskli hastalarda sitoredüktif nefrektomi (SN) yapmayın.	Güçlü
Asemptomatik senkron primer tümörü olan ve sistemik tedavi gerektiren orta riskli hastalarda hemen SN uygulamayın.	Zayıf
Asemptomatik senkron primer tümörü olan ve sistemik tedavi gerektiren orta riskli hastalarda SN olmadan sistemik tedaviye başlayın.	Zayıf
Sistemik tedaviden klinik yarar elde eden hastalarla gecikmiş SN'yi tartışın.	Zayıf
Performans durumu iyi olan ve sistemik tedavi gerektirmeyen hastalarda hemen SN gerçekleştirin.	Zayıf
Metastazların tam lokal tedavisi sağlanabildiğinde, oligometastazlı hastalarda hemen SN gerçekleştirin.	Zayıf

CARMENA ve SURTIME verileri, mRHK hastalarının ve primer tümörleri yerinde olan IMDC orta ve kötü risk gruplarının önceden immüno-onkolojik tabanlı kombinasyonlarla tedavi edilmesi gerektiğini göstermektedir. İmmüno-onkolojik bazlı kombinasyonlara klinik yanıt veren hastalarda, sonraki bir aşamada SN düşünülebilir. Her ne kadar CARMENA ve SURTIME çalışmaları, orta ve yüksek riskli mRHK'li hastalarda önceden SN'nin terk edilmesi gerektiğini öne sürse de mevcut kanıtlara göre iyi seçilmiş mRHK'lı hasta grubunda SN'nin sağkalım üzerindeki olumlu etkisi küçümsenemez ancak halen uygulama zamanı ve etkinliği ile ilgili araştırmalara ihtiyaç vardır.

METASTAZEKTOMİ

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarına göre, mRHK'de düşük risk grubundaki hastalarda halen beyin ve kemik dışındaki metastazlarda metastazektomi en uygun lokal tedavidir. Ouzaid ve arkadaşları, yayınladıkları derleme makalelerinde komplet metastazektominin sağkalım süresini artırmanın yanında sistemik tedavi ihtiyacının ertelenmesini sağladığını bildirmişlerdir.

Metastazektominin sağkalım süresini uzatması için; iyi performans durumu, sistemik tedavi almamış olması, soliter metastazı olması gerektiği özellikle vurgulanmasına rağmen, sistemik tedavi sonrasında rezidü kalan tümör dokusunun çıkarılmasının sağkalım süresine olumlu katkı sağlayacağı da belirtilmektedir.

Kemik metastazları için ağrı palyasyonunda ve patolojik kırıkların önlenmesinde, stereotaktik radyoterapi ve beyin metastazları için de kitle etkisinin ortadan kaldırılmasında, stereotaktik radyocerrahi, lokal kontrol ve semptomların azaltılmasında faydalı olduğu düşünülen yöntemlerdir.

METASTATİK BÖBREK TÜMÖRÜNDE SİSTEMİK TEDAVİ

Kemoterapinin mRHK tedavisinde genellikle etkisiz olduğu kanıtlanmıştır, ancak toplayıcı kanal ve medüller karsinom dışında nadir hastalarda önerilebilir. O nedenle mRHK sistemik tedavisinde kemoterapinin

yeri yoktur. Tedavi seçenekleri arasında immunoterapi ve HYT sayılabilir. Metastatik RHK'de uzun yıllar interferon-α standart tedavi olarak kullanılmasına rağmen, daha etkili tedavi ajanlarının ortaya atılması ile interferon-α ve interlökin-2 tedavisi yerini güncel tedavi modaliteleri olan HYT ve giderek kullanımı artan immün kontrol noktası inhibitörlerine bırakmıştır. Avrupa üroloji kılavuzlarında mRHK'de Uluslararası Metastatik Böbrek Kanseri Veritabanı Konsorsiyumu (IMDC) kriterlerine göre risk sınıflarına göre tedavi modaliteleri belirlenmektedir.

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

Sporadik şeffaf hücreli RHK'de, Von Hippel-Lindau (VHL) tümör süpresör gen inaktivasyonuna bağlı 'hypoxia inducible factor' (HIF) birikimi, tümör anjiyogenez oluşumunu destekleyen 'vascular endothelial growth factor' (VEGF) ve 'platelet-derived growth factor' (PDGF) aşırı ekspresyonu ile sonuçlanır. Ayrıca HIF aktivitesi bir başka büyüme faktörü olan mammalian target of rapamycin (mTOR) ile de regüle edilmektedir. Bu süreçler RHK gelişmesi ve ilerlemesinde önemli rol oynarlar. Bu moleküler biyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılması ile HYT geliştirilmiştir. Tüm böbrek kanserlerinin %75'ini şeffaf hücreli RHK oluşturmaktadır. Bu nedenle yapılan çalışmaların çoğu, şeffaf hücreli karsinom alt tiplerini seçmiştir. Şeffaf hücreli olmayan RHK alt tipleri için kanıta dayalı anlamlı öneriler verilememektedir.

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ (TKİ)

Sorefenib (Nexavar®): VEGF, PDGF-R, c-Kit ve c-MET üzerinde etkili olan oral alınabilen bir çoklu kinaz inhibitörüdür. Plesebo ve sorefenib karşılaştırması yapılan bir faz III çalışmada, 3 aylık sağkalım avantajı sağlandığı bildirilmiştir. Dispepsi, bulantı, kusma, diyare, anoreksi, hipotiroidizm gibi yan etkileri bulunmaktadır.

Sunitinib (Sutent®): Anti-tümör ve anti-anjiyogenik aktivitesi olan bir oral tirozin kinaz inhibitörüdür. İlk basamak monoterapi olarak interferon-α ile karşılaştırıldığında belirgin olarak progresyonsuz ve genel sağkalım avantajı sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca objektif yanıt oranında (sırası ile %34, %6) belirgin artış olduğu bildirilmiştir. Uzun dönem takiplerde genel sağkalım, Sunitinib kolunda 26,4 ay iken, IFNα kolunda 21,8 ay olarak raporlanmıştır. Sunitinib ile iki farklı doz (50 mg/gün ve 37.5 mg/gün) uygulanarak yapılan bir faz II çalışmada genel sağkalım açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Toksisiteyi yönetmek için sunitinibin alternatif zamanlaması (2 hafta tedavi/1 hafta ara) kullanılmaktadır, ancak bu kullanımını destekleyecek anlamlı veriler bulunmamaktadır.

***Pazopanib* (Votrient®):** Pazopanib bir oral anjiyogenez inhibitörüdür. Daha önce tedavi görmemiş mRHK hastalarında ve sitokin tedavisi almış hastalarda pazopanib ile plasebo arasında yapılan bir karşılaştırmada, progresyonsuz sağkalımda ve tümör yanıtında önemli bir iyileşme gözlenmiştir. COMPARZ çalışmasında, sunitinib ve pazopanib karşılaştırıldığında etkinliklerinin

benzer olduğu bildirilmiştir. PISCES çalışmasında da pazopanibin sunitinibden daha güvenli olduğu ve yaşam kalitesi açısından üstün olduğu bildirilmiştir.

Axitinib (Inlyta®): Axitinib, VEGFR1, 2 ve 3'ün oral selektif ikinci nesil inhibitörüdür. Birinci basamak tedavi görmemiş hastalarda sorefenib ile axitinib karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalım açısından fark gözlenmemiştir. AXIS çalışmasında birinci basamak tedavide sitokin tedavisi veya HYT verilen hastalarda ikinci basamak tedavide axitinibin etkili olduğu bildirilmiştir.

Kabozantinib (Cometriq®): Cabozantinib, MET, VEGF ve AXL üzerinde etkili oral bir tirozin kinaz inhibitörüdür. METEOR çalışmasında everolimus ile yapılan karşılaştırmada cabozantinibin ikinci basamak tedavide sağkalım avantajı açısından üstün olduğu bildirilmiştir. Orta ve düşük riskli hastalarda birinci basamak tedavide sunitinib ile karşılaştırmalı yapılan çalışmada cabozantinibin progresyonsuz sağkalımı arttırdığı rapor edilmiştir.

Lenvatinib (Lenvima®): Lenvatinib, fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR1-4), trombosit büyüme faktörü reseptörüne (PDGFR- α), VEGFR1-3, c-KIT ve RET'e karşı inhibe edici aktiviteye sahip oral çok hedefli bir TKİ'dir. Everolimus ile kombinasyonunun belirgin sağkalım avantajı sağladığı bildirilmiştir.

Tivozanib (Fotivda®): Tivozanib, VEGFR1-3'ün güçlü ve seçici bir TKİ'dir. Sorefenib ile kıyaslandığı çalışmada progresyonsuz sağkalım avantajı olduğu raporlanmıştır.

DOLAŞIMDAKİ VEGF'E KARŞI MONOKLONAL ANTİKORLAR

Bevacizumab (Avastin®): Bevacizumab VEGF-A için nötralizan bir monoklonal insan antikorudur. İntravenöz kullanılır. İnterferon-α monoterapisi ile interferon-α ve bevacizumab kombinasyonunun karşılaştırıldığı faz III çalışmada kombinasyon tedavisi düşük ve orta riskli hastalarda progresyonsuz ve genel sağkalım artışı sağlamıştır.

mTOR İNHİBİTÖRLERİ

Temsirolimus: Spesifik bir mTOR inhibitörüdür. İntravenöz kullanılır. İnterferon-α monoterapisi ve kombinasyonu ile temsirolimus monoterapisinin karşılaştırıldığı faz III çalışmada progresyonsuz ve genel sağkalım avantajı sağlamasına rağmen pazopanib ile karşılaştırıldığı çalışmada pazopanibin sağkalım avantajı olduğu görülmüştür. Bu nedenle immün kontrol noktası inhibitörü (ICI) veya TKİ verilemeyen hastalarda temsirolimus düşünülür.

Everolimus: VEGF'ye refrakter hastalığın tedavisinde kullanılan bir oral mTOR inhibitörüdür. Nivolimab (Checkmate 025) ve kabozantinib (METEOR) ile yapılan karşılaştırma çalışmalarında everolimusun sağkalım avantajı gösterilememiştir. İkinci basamak tedavide nivolimab ve kabozantinibin kullanılamadığı hastalarda everolimus kullanımı önerilmektedir.

İMMÜN KONTROL NOKTASI İNHİBİTÖRLERİ (ICI)

RHK'de immun yanıtın baskılanmasına yol açan birtakım hücresel moleküllerin ortaya konması ve bu moleküllere karşı geliştirilen antikor tedavileri, mRHK'de tedavinin yönünü değiştirmiştir. İmmün kontrol noktası inhibisyonunda hedef moleküller programlanmış ölüm-1 (PD-1), programlanmış ölüm ligandı-1 (PD-L1) ve sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4) dür.

Nivolumab (Opdivo®) ve **Pembrolizumab (Keytruda®)** PD-1 reseptörünü hedef alıp blokaj yaparken, **Atezolizumab (Tecentriq®)** ve **Avelumab (Bavencio®)** PD-L1 ligandını hedef alarak blokaj yapmaktadır. **İpilimumab (Yervoy®)** ise CTLA-4'ü bloke eden monoklonal antikordur.

Primer mRHK için İCİ'lerin kombinasyonları ile sunitinibin karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçlarının son yıllarda yayınlanması, mRHK tedavisine yön vermiştir. İpilimumab ve nivolumab kombinasyonu ile sunitinibin karşılaştırıldığı Checkmate 214 çalışmasında, kombinasyon tedavisi alan orta ve düşük riskli hastalarda genel sağkalım (18 aylık genel sağkalım, sırasıyla, %75 ve %60) ve objektif yanıt oranlarının (sırasıyla, %42 ve %27) anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Axitinib ve avelumab kombinasyonu ile sunitinibin kıyaslandığı, Javelin 101 çalışmasında kombinasyon tedavisi alan hastalarda progresyonsuz sağkalımda 7 aya karşın 13,8 aylık anlamlı ölçüde avantaj sağlandığı rapor edilmiştir. KEYNOTE-426 çalışmasının sonuçlarında ise axitinib ve pembrolizumab kombinasyon tedavisinin birinci basamakta sunitinib monoterapisine göre genel ve progresyonsuz sağkalım (sırasıyla, 15,4 ay ve 11,1 ay) oranlarında artış sağladığı belirtilmiştir. Son olarak Checkmate 9ER çalışmasında, cabozantinib ve nivolumab kombinasyonunun sunitinibe göre daha önce tedavi almamış hastalarda genel (12 aylık genel sağkalım, sırasıyla, %85.7 ve %75.6) ve progresyonsuz sağkalım (sırasıyla, 16,6 ay ve 8,3 ay) ile objektif yanıt oranlarında (sırasıyla, %55.7 ve %27.1) anlamlı ölçüde avantaj sağladığı bildirilmiştir.

Sonuç olarak immun kontrol noktası inhibitörlerinin ve kombinasyonlarının kullanımıyla ilgili çalışma sonuçlarının yayınlanmasıyla, mRHK'nin tedavi algoritmasında büyük değişiklikler olmuştur. Avrupa Üroloji Derneği'de, 2020 kılavuzlarında bu tedavi algoritmasını güncellemiştir (Tablo 3-4).

Tablo 3. Metastatik şeffaf hücreli RCC'nin birinci basamak tedavisi için güncellenmiş EAU Kılavuzları önerileri

	Standart Tedavi	İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri Kullanamayan veya Tolere Edemeyen Hastalarda Alternatif Tedavi
IMDC düşük risk grubu	nivolumab/cabozantinib [1b] pembrolizumab/axitinib [1b] pembrolizumab/lenvatinib [1b]	sunitinib* [1b] pazopanib* [1b]
IMDC orta ve kötü risk grubu	nivolumab/cabozantinib [1b] pembrolizumab/axitinib [1b] pembrolizumab/lenvatinib [1b] nivolumab/ipilimumab [1b]	Cabozantinib* [2a] sunitinib* [1b] pazopanib* [1b]

IMDC: *Uluslararası Metastatik Böbrek Hücreli Karsinom Veritabanı Konsorsiyumu, *pazopanib sadece orta riskli hastalık için,* ***[1b]****: bir randomize kontrollü faz III çalışmasına dayanmaktadır,* ***[2a]****: randomize olmayan iyi tasarlanmış bir çalışmaya veya randomize kontrollü bir çalışmanın alt grup analizine dayanmaktadır.*

Tablo 4. Sonraki basamak tedavi için EAU Kılavuzları önerileri

	Standart Tedavi	Alternatif Tedavi
Önceki tedavisi immünoterapi olanlar	Daha önce immünoterapi kombinasyonunda kullanılmamış herhangi bir VEGF hedefli tedavi [4]	
Önceki tedavisi trozikinaz inhibitörü olanlar	Nivolumab [1b] Cabozantinib [1b]	Axitinib [2b]

***VEGF**: vasküler endotelyal büyüme faktörü. **[1b]**: bir randomize kontrollü faz III çalışmasına dayanmaktadır. **[2b]**: randomize kontrollü bir faz III çalışmasının alt grup analizi. **[4]**: uzman görüşü.*

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2019; 69: 7–34.
2. Wang L, Cai W, Kong W, et al. Plasma fibrinogen as prognostic predictor in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving target therapy. Transl Cancer Res. 2018; 7: 1384-1392.
3. Yang DC, Chen CH. Potential New Therapeutic Approaches for Renal Cell Carcinoma. Semin Nephrol. 2020; 40: 86-97.
4. Garje R, An J, Greco A, Vaddepally RK, Zakharia Y. The Future of Immunotherapy-Based Combination Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. Cancers (Basel). 2020; 12(1): 143.
5. Belldegrun AS, Klatte T, Shuch B, et al. Cancer-specific survival outcomes among patients treated during the cytokine era of kidney cancer (1989–2005): A benchmark for emerging targeted cancer therapies. Cancer. 2008; 113: 2457–2463.
6. Climent MA, Munoz-Langa J, Basterretxea-Badiola L, et al. Systematic review and survival meta-analysis of real world evidence on first-line pazopanib for metastatic renal cell carcinoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2018; 121: 45–50.
7. Vachhani P, George S. VEGF inhibitors in renal cell carcinoma. Clin Adv Hematol Oncol. 2016; 14: 1016–1028.
8. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2018; 378: 1277–1290.
9. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018; 379(5): 417-427.
10. Walther MM, Yang JC, Pass HI, Linehan WM, Rosenberg SA. Cytoreductive surgery before high dose interleukin-2 based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Urol. 1997; 158(5): 1675-1678.
11. Margulis V, Sanchez-Ortiz RF, Tamboli P, Cohen DD, Swanson DA, Wood CG. Renal cell carcinoma clinically involving adjacent organs: experience with aggressive surgical management. Cancer. 2007; 109(10): 2025-2030.
12. Dekernion JB, Ramming KP, Smith RB. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. J Urol. 1978; 120(2): 148-152.
13. Umbreit EC, McIntosh AG, Suk-Ouichai C, et al. The current role of cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. Indian J Urol. 2021; 37(1): 13-19.
14. Larcher A, Wallis CJD, Bex A, et al. Individualised Indications for Cytoreductive Nephrectomy: Which Criteria Define the Optimal Candidates? Eur Urol Oncol. 2019; 2(4): 365-378.
15. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet. 2001; 358(9286): 966-970.
16. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med. 2001; 345(23): 1655-1659.
17. Kuusk T, Szabados B, Liu WK, et al. Cytoreductive nephrectomy in the current treatment algorithm. Ther Adv Med Oncol. 2019; 11: 1758835919879026.
18. Majean A, Escudier B, Thezenas S, et al. CARMENA: Cytoreductive nephrectomy followed by sunitinib versus sunitinib alone in metastatic renal cell carcinoma—Results of a phase III noninferiority trial. Am Soc Clin Oncol. 2018; 36(18 Suppl): 3.
19. Massari F, Di Nunno V, Gatto L, et al. Should CARMENA Really Change our Attitude Towards Cytoreductive Nephrectomy in Metastatic Renal Cell Carcinoma? A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating Cytoreductive Nephrectomy in the Era of Targeted Therapy. Target Oncol. 2018; 13(6): 705-714

20. Majean A, Thezenas S, Chevreau C, et al. Cytoreductive nephrectomy (CN) in metastatic renal cancer (mRCC): Update on Carmena trial with focus on intermediate IMDC-risk population. Am Soc Clin Oncol. 2019; 37(15 Suppl).

21. Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019; 5(2): 164-170.

22. Ljungberg B, Sundqvist P, Lindblad P, et al. Survival advantage of upfront cytoreductive nephrectomy in patients with primary metastatic renal cell carcinoma compared with systemic and palliative treatments in a real-world setting. Scand J Urol. 2020; 54(6): 487-492.

23. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. Eur Urol. 2019; 75(5): 799-810.

24. Ouzaid I, Capitanio U, Staehler M, et al. Surgical Metastasectomy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. Eur Urol Oncol. 2019; 2(2): 141-149.

25. Fares AF, Araujo DV, Calsavara V, et al. Complete metastasectomy in renal cell carcinoma: a propensity-score matched by the International Metastatic RCC Database Consortium prognostic model. Ecancermedicalscience. 2019; 13: 967.

26. de Oliveira TR, Ouattara A, Everaerts W, et al. Nine-year survival after iterative metastasectomies for renal cell carcinoma. Urol Ann. 2019; 11(2): 219-221.

27. Matsui Y. Current Multimodality Treatments against Brain Metastases from Renal Cell Carcinoma. Cancers (Basel). 2020; 12(10): 2875.

28. Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. Clin Cancer Res. 2006; 12(24): 7215-7220.

29. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med. 2003; 349(5): 427-434.

30. Patard JJ, Rioux-Leclercq N, Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. Eur Urol. 2006; 49(4): 633-643.

31. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007; 356(2): 125-134.

32. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009; 27(22): 3584-3590.

33. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2012; 30(12): 1371-1377.

34. Bracarda S, Iacovelli R, Boni L, et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. Ann Oncol. 2016; 27(2): 366.

35. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016; 17(7): 917-927.

36. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer. 2018; 94: 115-125.

37. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015; 16(15): 1473-1482.

38. Molina AM, Hutson TE, Nosov D, et al. Efficacy of tivozanib treatment after sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: crossover of a phase 3 study. Eur J Cancer. 2018; 94: 87-94.

39. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. J Clin Oncol. 2010; 28(13): 2144-2150.

40. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007; 356(22): 2271-2281.

42. Tannir NM, Msaouel P, Ross JA, et al. Temsirolimus versus Pazopanib (TemPa) in Patients with Advanced Clear-cell Renal Cell Carcinoma and Poor-risk Features: A Randomized Phase II Trial. Eur Urol Oncol. 2020; 3(5): 687-694.

43. Escudier B, Sharma P, McDermott DF, et al. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2017; 72(6): 962-971.

44. Escudier B, Powles T, Motzer RJ, et al. Cabozantinib, a New Standard of Care for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma and Bone Metastases? Subgroup Analysis of the METEOR Trial. J Clin Oncol. 2018; 36(8): 765-772.

45. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019; 380(12): 1103-1115.

46. Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembroli-

zumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020; 21(12): 1563-1573.

47. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021; 384(9): 829-841.

Prostat Kanserinde Epidemiyoloji ve Tarama

Hüseyin Cihan DEMİREL, Ayhan DALKILIÇ

52 Bölüm

PROSTAT KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ

Dünya çapında yaklaşık 1,4 milyon yeni vaka ve 375.000 ölümle prostat kanseri, 2020'de erkekler arasında en sık görülen ikinci kanser ve kanserden ölümlerin beşinci önde gelen nedenidir. İnsidans oranları gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre 3 kat daha yüksektir (100.000'de sırasıyla 37.5 ve 11,3), ölüm oranları daha az değişkendir (sırasıyla 100.000'de 8.1 ve 5.9). Dünya ülkelerinin yaklaşık %60'ında, erkeklerde en sık teşhis edilen kanserdir. En yüksek oranlar Kuzey ve Batı Avrupa, Karayipler, Avustralya/Yeni Zelanda, Kuzey Amerika ve Güney Afrika'da ve en düşük oranlar Asya ve Kuzey Afrika'da olmak üzere, insidans oranları bölgeler arasında 100.000 erkekte 6.3 ila 83,4 arasında değişmektedir. Bölgesel ölüm oranları modelleri, Karayipler, Orta Afrika ve Mikronezya/Polinezya'daki en yüksek ölüm oranlarıyla birlikte, insidans oranlarını takip etmemektedir. Prostat kanseri, Orta Afrika, Karayipler, Orta ve Güney Amerika (örn. Ekvador, Şili ve Venezuela) ve İsveç'teki birçok ülke de dahil olmak üzere 48 ülkede erkekler arasında kanserden ölümlerin önde gelen nedenidir. Ülkemizde ise, görülen tüm non-kutanöz kanserler içinde, akciğer kanserinden sonra görülme sıklığı açısından 19444 yeni vaka (her iki cinsteki kanserlerin %8,3'ü, erkeklerdeki kanserlerin %14,6'sı) ile erkeklerde 2. sırada, tüm kanserler içinde 4. sıradadır. Ölüm sıklığı açısından ise 5464 ölüm ile 5. sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 verilerine göre ülkemizde ise tüm kanserler içinde görülme insidansı 42,5/100.000 kişi, mortalite insidansı ise 11,3/100.000 kişidir. Prostat kanserinin beş yıllık prevelansı 69682 (167,36/100.000) hastadır.

Özellikle prostat spesifik antijenin (PSA) 1980'lerdeki keşfinden sonra tanı alan hasta sayısı artış göstermiştir. Bunun en güzel örneği, Avrupa ülkelerinde 1990'larda insidans artarken, Çin ve Japonya' da 1995'ten sonra bu artış görülmüştür. Çünkü bu bölgelerde PSA rutin taramalara bu tarihlerde girmiştir. Ayrıca, otopsi serilerinde hastalığın insidansı, ülkeden ülkeye

çok değişmiyor gibi görünmektedir, otopsi raporlarında hastalığın yaşa göre tespit edilme sıklığı 30 yaş altında %5, 55 yaş ortalamasında %30, 80 yaş ve üstünde ise %59 olarak bildirilmektedir. Dünya nüfusunun sayıca giderek artması ve yaş ortalamasının da yükselmesi nedeniyle, 2012'de 1,1 milyon olarak hesaplanmış olan küresel yıllık yeni prostat kanseri vaka sayısının 2030 yılı itibarıyla 1,7 milyona ulaşacağı, ölüm sayısının da 499 bin olacağı hesaplanmıştır.

Hastalığın etyolojisinde, genetik ve çevresel faktörler birlikte suçlanmaktadır. Şöyle ki Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan Afrika-Amerikalı'larda risk, Afrika'da yaşayanlara göre daha düşük iken, Asya-Amerikalılarda risk Asya'da yaşayanlara göre daha düşüktür. Risk faktörleri ve insidans ilerideki konularda daha ayrıntılı anlatılacaktır.

PROSTAT KANSERİNDE TARAMA

TANIMLAR-TARİHÇE

Dünya genelinde yaşam ve sağlık standartlarının (özellikle kardiyolojik alanda) gelişimine bağlı olarak yaşam süresi uzamaktadır. Ülkelerin sosyo-ekonomik koşullarına göre yapılan sağlık taramaları (enfeksiyon hastalıkları, konjenital hastalıklar, malign hastalıklar için) yaşam sürelerini arttıran etkenlerdendir. Artan yaş ile birlikte prostat kanseri insidansı artmaktadır.

Günümüzde kardiyovasküler hastalıkların ardından gelen malign hastalıklar, ölüm nedenleri arasında önemli bir yer tutar. Maligniteye bağlı ölümleri engellemek için, korunma; primer (bilinen kansorejenden uzaklaşma), sekonder (hastanın semptomsuz erken evrede saptanarak tedavisi) ya da tersiyer (karsinogenezisi engelleyen doğal ya da üretilmiş ilaçların kullanımı) şeklinde tanımlanır.

Tarama, maligniteden sekonder korunma sağlayan bir yöntemdir. Toplum sağlığı açısından bakıldığında, sistematik tarama asemptomatik bireylerde, toplum bazında sistematik olarak hastalığın taranmasıdır, sağlık yöneticileri ya da uzmanlık dernekleri tarafından planlanır. Hekim ve sağlıklı birey bazında yapılan tarama "fırsatçı tarama" ya da "erken tanı" olarak tanımlanır.

Prostat kanseri heterojen bir hastalıktır. Düşük riskli, klinik önemsiz kanserlerin yanında, agresif seyirli, metastazlara ve hastanın ölümüne neden olan prostat kanserleri olduğu bilinmektedir. Günümüzde basit biyokimyasal ya da radyolojik yöntemlerle, (mpMR bu konuda umut verse de henüz gelişim aşamasındadır) düşük riskli kanser ile agresif seyirli kanseri ayırma olanağı yoktur. Bu eksiklik, prostat kanseri taraması sonucu aşırı tanı ve aşırı tedaviye neden olan en önemli sorunlardan biridir.

1980'li yıllara kadar prostat kanserleri ancak semptomatik ve ileri evrede saptanabiliyordu. Erken evrede saptansa bile o dönemde uygulanan yöntemle Radikal Prostatektomi ve Radyoterapi yüksek komplikasyon oranlarına sahipti.

1980'li yıllarda prostat kanseri açısından iki önemli gelişme yaşanmıştır. Birinci gelişme, 1979'da Reiner ve Walsh tarafından dorsal ven kontrolü ile kansız, ardından 1982'de Walsh ve Donker tarafından sinir koruyucu radikal prostatektominin tanımlanmasıdır. İkinci gelişme, Catalona ve arkadaşlarının, 1991 yılında yayınladıkları çalışmada, Prostat Spesifik Antijen

(PSA)'in bir tarama testi olarak erken evrede tedavi edilebilir prostat kanserini saptayabileceğini göstermeleridir (FDA-Food and Drug Administration-1994 yılında, eşik değeri 4 mg/dl olmak üzere PSA'yı tarama testi olarak onaylamıştır). Ardından otomatik biyopsi tabancaları ve transrektal ultrasonografi kılavuzluğunda (TRUS), prostat biyopsisi yöntemleri devreye girmiştir.

Bu gelişmelerle prostat kanseri, 1968 yılında Wilson ve Jungner tarafından tanımlanan taramaya uygun hastalık kriterlerinin önemli bir kısmını karşılar hale gelmiştir. Yani, yaygın bir hastalık olan prostat kanseri için uygun bir tarama testi (PSA) vardır, erken evrede TRUS kılavuzluğunda biyopsi ile tanınabilir ve erken evrede RP (Radikal Prostatektomi) ile küratif olarak tedavi edilebilir.

Bu beklentilerle çeşitli tarama çalışmaları başlatılmıştır. Çalışmalarının temel amacı;

1. PSA bazlı sistematik prostat kanseri taraması ile mortalite azaltılabilir mi?
2. PSA bazlı prostat kanseri taramasını, Wilson'un tarama ilkelerinde belirttiği yarar/zarar dengesi uygun mudur?" sorularının yanıtını araştırmaktadır.

SİTEMATİK PROSTAT KANSERİ TARAMA ÇALIŞMALARI

Literatürde sistematik prostat kanseri taramasıyla ilgili 6 çalışma vardır; Stockholm, Norrkoping, Quebec, ERSPC (European Randomized Screening for Prostate Cancer), Goteburg ve PLCO (Prostat, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) çalışmaları. Goteburg çalışmasındaki hastaların %60'ı ERSPC çalışmasına dahil olması ve diğer üç çalışmadaki çeşitli düzenleme sorunları nedeniyle değerlendirmeler ERSPC ve PLCO çalışmaları üzerinden yapılmaktadır.

PLCO ÇALIŞMASI

PLCO çalışmasının prostat kolu, ABD'de Kasım 1993-Temmuz 2001 yılları arasında 10 merkez tarafından taranmış, yaşları 55 ile 74 arasında olan 76.695 erkek katılımcı üzerinde yapılmıştır. 38.350 katılımcı tarama, 38.343 katılımcı kontrol grubunda yer almıştır. Tarama yöntemi, 6 yıl süresince yıllık PSA kontrolü ve 4 yıl süresince (PRM) parmakla rektal muayene şeklindedir. Çalışmada prostat kanseri insidansı, mortalitesi, evre ve sağkalım verileri karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu rutin sağlık takibi ile izlenmiştir. 7 yıllık takip sonrası, tarama ve kontrol grubunda görülen prostat kanseri sayıları, sırasıyla 2820 ve 2322 bulunmuştur (RR: 1.22 %95 Cl 1.16-1.29).

Yedinci yılda prostat kanserine bağlı ölüm sayıları, tarama ve kontrol grubunda sırasıyla 50 ve 44'dür (RR:1.13 %95 Cl 0.75-1,7). 7 yıllık takip sonrası prostat kanserine bağlı ölümler karşılaştırıldığında tarama grubunda bir düşüş saptanmamıştır. Tarama grubunda oran 2.0/10.000/yıl, kontrol grubunda 1.7/10.000/yıl'dır.

PLCO çalışmasının onuncu yıl sonuçlarına baktığımızda, prostat kanseri sayıları tarama ve kontrol grupları için sırasıyla 3452 ve 2974 şeklindedir. Ölüm sayıları ise tarama grubunda 92, kontrol grubunda 82'dir (RR:1.11 %95 Cl 0.83-1.5). 10. yıl-

da ileri evre hastalık oranları da benzerdir (Tarama grubu 122, kontrol grubu 135).

2017 yılında PLCO çalışması prostat kolunun 13 yıllık takip sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmada katılımcıların %92'si 10 yıl, %57'si 13 yıl takip edilmiştir. Tarama ve kontrol gruplarında prostat kanseri için kümülatif insidans oranları sırasıyla 10.000 kişi/yıl başına 108,4 ve 97,1 olarak saptanmıştır. Tarama grubunda insidans %12 oranında daha yüksektir. Yine tarama ve kontrol gruplarında prostat kanserine bağlı ölüm oranları 10.000 kişi/yıl olarak, sırasıyla 3.7 ve 3.4 bulunmuştur. İki grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Tarama grubunda prostat kanseri tanısı %12 oranında daha yüksektir. Çalışmada uzun takip dönemi sonunda da PSA tabanlı sistematik prostat taramasının mortaliteyi azalttığına dair bir kanıta ulaşılamamıştır.

Bunun yanında, prostat kanseri için yapılan girişimler sırasında görülen komplikasyonların hafif derecede ve ender olduğu, tedaviye bağlı komplikasyonların ise ciddi, yaşam kalitesini bozan (inkontinans, erektil disfonksiyon vb.) komplikasyonlar olduğu sonucuna varılmıştır.

ERSPC ÇALIŞMASI

Yedi Avrupa ülkesinde 1990 yılında başlatılmıştır. Çalışmaya, yaşları 55-69 arasında olan 162.243 katılımcı alınmış, 72.890 birey tarama, 89.353 birey kontrol gruba ayrılmıştır. Ortalama takip süresi 8,8 yıldır. Çalışmaya katılan yedi ayrı ülkede tarama düzenlemeleri birebir aynı değildir, ancak çoğu ülkede biyopsi kararı için PSA eşik değeri 3 mg/dl olarak kabul edilmiş, test aralıkları bazı merkezlerde 2 yıl iken, diğerlerinde 4 yıl olarak uygulanmıştır.

Gruplar arasında prostat kanseri insidansı, prostat kanserine bağlı ölümler karşılaştırılmıştır. İlk sonuçların açıklandığı orijinal çalışmada tarama grubunda 5990, kontrol grubunda 4307 prostat kanseri saptanmıştır. Prostat kanserine bağlı ölümler ise tarama grubunda 214, kontrol grubunda 326'dır (RR:0.80 %95Cl 0,67-0,95). Prostat kanserine bağlı her bir ölümü engellemek için 1410 bireye tarama yapılması ve 48 hastaya tedavi uygulanması gerektiği sonucuna varılmıştır.

2012 yılında ERSPC'nin 11 yıllık takip sonuçları yayınlanmıştır. 55-69 yaş grubunda prostat kanseri mortalitesinin %21, uyumsuz bireyler çıkarılarak hesaplandığında ise %29 azaldığı belirtilmiştir. Bu çalışmada, yıllık prostat kanseri insidansı tarama grubunda 1000 bireyde 9,66 hasta, kontrol grubunda 1000 bireyde 5,95 hasta olarak bulunmuştur (RR:1,63 %95 Cl 1,57-1,69). Ancak tarama grubunda insidansın artmış olmasına rağmen, bu gruptaki kanserlerin çoğunun iyi diferansiye ve düşük riskli kanserler olduğu bildirilmiştir. 11 yıllık takipte prostat kanserine bağlı bir ölümü engellemek için 1055 bireye tarama ve 37 hastaya tedavi gerektiği ortaya çıkmıştır.

ERSPC çalışmasında, taramanın metastazı engelleyebilmesine dair sonuçlar da vardır. Buna göre tarama ile metastaz gelişme riski %30 azalmıştır (RR:0.7 %95 Cl 0.6-0,82).

2014 yılında ise ERSPC'nin 13 yıllık takip sonuçları yayınlanmıştır. Bu yayının sonuç bölümünde %21 oranında tarama grubu lehine mortalite düşüşünün sebat ettiği, ancak buna rağmen tarama zararları-

nın daha iyi değerlendirilmesi ve bu zararların azaltılmasının, sistematik taramanın başlatılması için bir ön koşul olduğu belirtilmektedir.

PLCO ve ERSPC çalışmalarının sonuçları birbiriyle uyumsuzdur. Uyumsuz sonuçları açıklamak için aşağıdaki nedenler ileri sürülmüştür;

-PLCO çalışmasında kontrol grubundaki bireylerin protokol dışı PSA takibi yaptırmış olması, katılımcıların biyopsi isteğine uymaması sonuçları etkilemiş olabilir.

-ERSPC çalışmasında tarama grubundaki hastaların akademik merkezlerde tedavi edilmiş olmaları mortalite düşüşünde etken olabilir.

-Yine ERSPC tarama grubunda %40'ın üzerinde aşırı tanı ile klinik önemsiz kanserlerin saptanmış olması, oransal olarak mortaliteyi düşürmüş olabilir.

2013 yılında yayınlanan ve sonrasında güncellenmeye devam edilen bir Cochrane değerlendirmesi, PSA tabanlı sistematik prostat kanseri taramasıyla ilgili tabloyu özetlemektedir;

-Sistematik tarama prostat kanseri tanısında artış ile ilişkilidir (RR:1.3 %95Cl 1.02-1.65)

-Sistematik tarama daha çok lokal (RR:1.79 %95 Cl 1.19-2.70) ve daha az ileri evre (T3-4, N1, M1) (RR:0.80 %95 Cl 0.73-0.87) prostat kanseri ile ilişkilidir.

341 binden fazla bireyin randomize edildiği 5 RCT'nin sonucunda PSA tabanlı sistematik tarama ile prostat kanserine özgü sağkalımda fayda saptanmamıştır. Tüm çalışmalardaki sonlanım noktası budur.

-4 uygun RCT sonucu, toplam sağkalım avantajı yoktur. (RR:1,00 %95 Cl 0,96 – 1,03)

Sistematik tarama çalışmalarının son değerlendirilmesinde anlamlı sağkalım yararı saptanmazken, taramanın ruhsal ve bedensel zararları söz konusudur. Gerek tanı aşamasındaki, gerekse tedavi aşamasındaki girişimler bu zararlardan sorumludur. TRUS prostat biyopsisi sonrasında hematüri, hematoşezi, hematospermi, disüri, ağrı ve enfeksiyon gelişebilir. Biyopsi sonrası 30 gün içinde hastaneye yatış oranı %4'dür ve bu yatışların dörtte üçü enfeksiyon nedeniyledir. AUA kılavuz paneli, tarama sonrası dört hastanın birinde aşırı tanı konulduğu görüşündedir. Bir hastaya kanser tanısı konulduğu zaman kanserin mutlaka tedavi edilmesi gerektiği ön yargısıyla aktif tedavi planlaması akla gelir. Ancak klinik önemsiz ya da düşük riskli prostat kanserinde aktif tedavi uygulandığında aşırı tedavi ve bu tedaviye bağlı komplikasyonlar gelişebilir. Aşırı tedavi sonucu, üriner, seksüel ve gastrointestinal sorunlar yaşam kalitesini bozmaktadır.

Sistematik prostat taramasının psikolojik etikleri de söz konusudur. Psikolojik etkiler özellikle biyopsi kararı ve biyopsi sonucu tedavi seçimi sırasında ortaya çıkar. Fang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PSA taraması, biyopsi ve prostat kanseri tanısı sonrasında hastalarda intihar ve kardiyovasküler hastalık oranının arttığı gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen randomize çalışmalar ve Cochrane değerlendirmesi sonucu günümüzde PSA tabanlı sistematik prostat kanseri taraması önerilmemektedir.

- EAU, AUA, NCCN sistematik tarama önermemektedir.

- ABO Koruyucu Hizmetler Birimi (US ISTF) 2011 yılında taramaya karşı görüş bildirmiştir.

- Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı, prostat kanseri için tarama önermemektedir.

FIRSATÇI TARAMA (ERKEN TANI)

Sistematik taramaya karşı çıkan söz konusu kılavuzlar, hastanın yaşına, risk faktörlerine göre kişiselleştirilmiş ve mutlaka bilgilendirilmiş hasta onamı ile fırsatçı tarama (erken tanı) önermektedirler.

2021 EAU KILAVUZU ÖNERİLERİ

EAU kılavuzu erken tanı konusunda kişiselleştirilmiş tanı stratejileri kullanılsa bile aşırı tanı riskinin varolduğunu, erken tanı almak isteyen bireylerde aşırı tedaviden kaçınmak için tanı ile aktif tedavi arasındaki bağı kırmak gerektiğini belirtmektedir.

Kılavuz, 2013 yılında yayınlanan yukarıda belirtilen Cochrane analiz sonuçlarını paylaşmış, çeşitli risk gruplarını tanımlamış ve bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra kişiselleştirilmiş erken tanı önermiştir. Ayrıca ERSPC, PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) ve lokal bir Kanada kohortundan elde edilen "risk hesaplayıcılar" kullanılarak gereksiz biyopsi- aşırı tanı sayısının azaltılabileceği belirtilmiştir.

AUA KILAVUZU ÖNERİLERİ

AUA kılavuzu önerileri birey-hekim düzeyinde fırsatçı tarama (erken tanı) içindir. Yine öneriler literatürde varolan PSA tabanlı tarama sonuçlarına dayandırılmaktadır. Çünkü PSA izoformları ve diğer biomarkerlar için bir sonuç çıkarılacak ça-

Tablo 1. Tarama ve erken tanı için EAU kılavuzu önerileri

Öneriler	Öneri Derecesi
Taramanın potansiyel fayda ve riskleri hakkında bilgilendirmeden erkeklere PSA testi yapmayın.	Güçlü
Beklenen ömrü en az 10-15 yıl olan, iyi bilgilendirilmiş erkeklere kişiselleştirilmiş bir erken tanı stratejisi önerin.	Zayıf
Prostat kanseri açısından risk grubunda olan iyi bilgilendirilmiş, yaşam beklentisi en az 10-15 yıl olan erkeklere erken PSA taraması önerin: • 50 yaş üstü erkekler; • 45 yaş üstü ve ailesinde Prostat kanseri öyküsü olan erkekler; • 45 yaş üstü Afrika kökenli erkekler; • 40 yaş üstü BRCA2* mutasyonu taşıyan erkekler.	Güçlü
Baz PSA ölçümüne göre risk değerlendirmesi yapın ve risk grubundakilere 2 yıl aralıklı takip önerin: • 40 yaşında PSA> 1ng/ml olan erkekler; • 60 yaşında PSA> 2ng/ml olan erkekler. Risk grubunda olmayan erkeklerde takibi 8 yıl öteleyin.	Zayıf
Prostat kanserine yönelik erken tanı ve tarama çalışmalarını, kişinin performans durumunu ve beklenen ömrünü göz önüne alarak durdurun; beklenen ömrü 15 yıldan kısa olan erkekler muhtemelen fayda görmeyeceklerdir.	Güçlü

***BRCA2:** Breast Cancer Susceptibility Genes 2

lışma ve kanıtlar yoktur, yakın gelecekte de olacağı beklenmemektedir.

AUA kılavuzunda da EAU kılavuzuna benzer şekilde erken tanı kararının (yani PSA araştırmasının) bilgilendirilmiş hasta ve yakınlarının onamı ile verilmesi gereği vurgulanmaktadır. Bilgilendirme sonucunda %15 oranında birey PSA taramasını reddedebilmektedir.

Hasta bilgilendirilirken aşağıdaki noktalar özellikle açıklanmalıdır:

- Erken tanının mortalite açısından olası yararları
- Yüksek PSA değerleri saptandığı zaman olası seçenekler
- Olası yanlış ve pozitif sonuçlar
- Anormal PSA sonuçları elde edildiği zaman takipte gerekecek sonraki testler
- Erken tanının zararları (ek girişimler, bunlara bağlı sepsis, hatanede yatış gereği vb.).

Prostat anatomisi-fonksiyonları, prostat kanseri insidansı-mortalitesi, erken ya da geç evrede prostat kanseri tedavi seçenekleri ve bu tedavilerin komplikasyonlarından daha az sıklıkla söz edilebilir.

PSA tabanlı erken tanı girişiminin yarar/zarar dengesi önemli ölçüde yaşa bağlıdır. Bu açıdan AUA kılavuzu dört yaş grubu üzerinden önerilerde bulunmaktadır.

40 yaşından küçük bireyler;

40 yaş altı bireylerde klinik olarak saptanabilen prostat kanseri prevelansı oldukça düşüktür. Erken tanının yararlarını gösteren kanıt yokken, erken tanı girişiminin zararları muhtemelen diğer yaş grupları ile benzer olacaktır.

AUA paneli 40 yaş altında PSA tabanlı taramaya karşıdır. (Öneri derecesi C)

40-54 yaş arası bireyler;

Bu yaş grubunda da erken tanının yararlarını destekleyecek kanıtlar yoktur. PLCO ve ERSPC çalışmaları bu yaş grubunu içermez. Yüksek risk grubunda olan; Afrika kökenli bireylerde, ailesinde metastatik ya da ölümcül adenokarsinom (prostat, erkek ya da kadın meme kanseri, over kanseri, pankreas kanseri vb.) anamnezi olan bireylerde, bilgilendirilmiş onam ile kişiselleştirilmiş kararlar verilmelidir.

40-54 yaş arası ortalama riskli bireylerde, rutin tarama önerilmemektedir. (Öneri derecesi C)

55-69 yaş arası bireyler;

AUA paneli 55-69 yaş aralığında tarama ve olası tedavinin, bilinen zararlarına karşılık, metastatik prostat kanseri ve prostat kanserine bağlı ölümleri azaltmada yararlı olduğunu kabul etmektedir. Taramanın yararlarının en yüksek olduğu yaş aralığı 55-69'dur. PSA tetkikinin ardından üriner ve serum biomarkerları, görüntüleme yöntemleri, risk hesaplayıcılar ile olası prostat kanseri ya da prostat kanserinin agresif tiplerini barındıran bireyler belirlenebilir. Şüpheli PSA değeri olan bireylerde biyopsi kararı için bu yöntemler kullanılabilir. Panel 55-69 yaş aralığında bilgilendirilmiş onam alınmasını kuvvetle vurguladıktan sonra, hastanın değerleri ve tercihine göre PSA taramasının düşünülebileceğini belirtmektedir. (Öneri derecesi B)

>70 yaş ve üstü bireyler

Yaş arttıkça yandaş hastalıklar nedeniyle taramanın zararları ve bununla birlikte düşük riskli kanserlerin tanısı da artmaktadır. ERSPC çalışmasında 70 yaş ve üzeri hastalarda mortalite düşüşü saptanmamıştır. Ayrıca AUA kılavuzu 70 yaş ve üzeri, PSA değeri 3ng/ml den düşük olan bireylerde takibin güvenle bırakılabileceğini, yine bu yaş gurunda prostat biyopsisi için PSA eşik değerinin 10ng/ml ve üzeri alındığında sağ kalım açısından yararın artacağını bildirmektedir.

70 yaş üstü genel sağlık durumu iyi olan hastalarda erken tanı girişimi faydalı olabilir. 70 yaş ve üstü ya da yandaş hastalıklar nedeniyle yaşam beklentisi 10-15 yıldan az olan bireylerde PSA taraması önerilmez. (Öneri derecesi C)

AUA kılavuzunun bir diğer önerisi PSA takip aralığı ile ilgilidir. Literatürde değişik takip aralıklarını birebir karşılaştıran randomize kontrollü çalışma yoktur. Modelleme çalışmalarında iki yıllık takip aralığı ile yararların %80 oranında korunduğu buna karşılık test sayısı, yanlış pozitiflik ve aşırı tanının azaltılabildiği gösterilmiştir.

ERSPC çalışmasında 4 yıllık takip aralığı olan Rotterdam kolu ile, 2 yıllık takip aralığı olan İsveç kolu karşılaştırıldığında 2 yıllık takibin ileri evre hastalığı anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır. PLCO çalışmasında yıllık ve iki yıllık takip aralığını karşılaştıran sonuçlar vardır. Bu sonuçlara göre, 13 yıllık takip sonrasında yıllık ve iki yıllık takiplerin mortalite oranları benzerdir.

Dolasıyla AUA paneli taramanın zararlarını azaltmak için PSA takip aralığını 2 yıl ve belki de daha uzun olarak önermektedir. Bu şekilde, yıllık taramaya göre aşırı tanı ve yanlış pozitif sonuçların azalmasına karşılık yararların büyük ölçüde korunması beklenmektedir.

ÖZET

Yapılan çalışmalarda mortalite düşününe dair yüksek dereceli kanıtlar elde edilemediği için, PSA bazlı sistematik prostat kanseri taraması önerilmemektedir. Taramanın kişinin yaşam kalitesini bozan etkileri vardır.

Fırsatçı tarama (erken tanı), bilgilendirilerek onamı alınmış erkeklerde, yaş-yaşam beklentisi, yandaş hastalıklar gözönüne alınarak kişiselleştirilmiş şekilde yapılabilir. Erken tanı 55-69 yaş aralığında ve 10-15 yıldan uzun yaşam beklentisi olan erkeklerde en iyi yarar/zarar oranına sahiptir.

Kişiselleştirilmiş erken tanı kararında 'risk hesaplayıcı'lar kullanılarak biopsi sayısı, aşırı tanı oranları azaltılabilir.

Günümüz üroloji pratiğinde, olağan riskli erkeklerde, 50 yaşından sonra yılda bir kez yapılan PSA takibi, 55 yaşından sonra ve iki yılda bir kez yapılabilir. Eşik değer üstünde PSA saptanan erkeklerde takip aralığı elde edilen değere göre kişisellendirilerek belirlenebilir.Risk grubunda olan hastalar için PSA takibi 45 yaşında başlatılabilir.

70 yaş ve üzeri PSA değeri 3ng/ml'den düşük olan erkeklerde takip güvenle sonlandırılabilir.

Prostat kanserinin gelişim ve progresyonuna neden olan genetik-epigenetik faktörlerin ortaya konulması özgünlüğü yüksek biyolojik belirteç ve belirteç panellerinin

bulunmasını sağlayabilir. Bu şekilde riskli erkeklerde 'hedefe yönelik tarama' ile aşırı tanı-aşırı tedavi ve zararları engellenebilir.

KAYNAKLAR

1. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf
2. Editörler: Yaman Ö, Kadıoğlu A, Taşçı A.İ., Güncel Üroloji 2. Baskı, Bölüm 47: Horuz R. Soytaş M. "Prostat Kanseri: Epidemiyoloji ve Tarama" S: 601-9, Nobel Tıp Kitapevleri, Haziran 2018
3. Editörler: Kadıoğlu A., Taşçı A.İ., İmamoğlu A., Demirel H.C., Sandıkçı F., Smith ve Tanagho Genel Üroloji 19. Baskı Türkçe Çevirisi Bölüm 21: Tuğcu V., Erturhan S. "Prostat Kanseri" S: 351-377, Güneş Tıp Kitabevleri, 2020
4. European Association of Urology 2021 Urooncology Guidelines Prostate Cancer Section
5. Schröder FH, et al. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Eur Urol. 2012 Nov;62(5):745-52. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.068. Epub 2012 Jun 7. PMID: 22704366.
6. Andriole GL, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. J Natl Cancer Inst. 2012 Jan 18;104(2):125-32. doi: 10.1093/jnci/djr500. Epub 2012 Jan 6. PMID: 22228146; PMCID: PMC3260132.
7. Wolters T, et al. The effect of study arm on prostate cancer treatment in the large screening trial ERSPC. Int J Cancer. 2010 May 15;126(10):2387-93. doi: 10.1002/ijc.24870. PMID: 19739124.
8. Kerkhof M, et al. Effect of the correction for non-compliance and contamination on the estimated reduction of metastatic prostate cancer within a randomized screening trial (ERSPC section Rotterdam). Int J Cancer. 2010 Dec 1;127(11):2639-44. doi: 10.1002/ijc.25278. PMID: 20196067.
9. Schröder FH, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med. 2009 Mar 26;360(13):1320-8. doi: 10.1056/NEJMoa0810084. Epub 2009 Mar 18. PMID: 19297566.
10. Gulati R, et al. The impact of PLCO control arm contamination on perceived PSA screening efficacy. Cancer Causes Control. 2012 Jun;23(6):827-35. doi: 10.1007/s10552-012-9951-8. Epub 2012 Apr 10. PMID: 22488488; PMCID: PMC3556907.
11. Hugosson J, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol. 2010 Aug;11(8):725-32. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70146-7. Epub 2010 Jul 2. PMID: 20598634; PMCID: PMC4089887.
12. Schröder FH, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet. 2014 Dec 6;384(9959):2027-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25108889; PMCID: PMC4427906.
13. Tsodikov A, et al. Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials. Ann Intern Med. 2017 Oct 3;167(7):449-455. doi: 10.7326/M16-2586. Epub 2017 Sep 5. PMID: 28869989; PMCID: PMC5734053.
14. Schröder FH, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med. 2012 Mar 15;366(11):981-90. doi: 10.1056/NEJMoa1113135. Erratum in: N Engl J Med. 2012 May 31;366(22):2137. PMID: 22417251; PMCID: PMC6027585.
15. Pinsky PF, et al. Assessing contamination and compliance in the prostate component of the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. Clin Trials. 2010 Aug;7(4):303-11. doi: 10.1177/1740774510374091. Epub 2010 Jun 22. PMID: 20571134.

Prostat Kanseri: Etiyoloji, Risk Faktörleri

Fatih BIÇAKLIOĞLU, Hasan Rıza AYDIN

53 Bölüm

Genetik bilimindeki gelişmeler ışığında daha iyi anlamaya başladığımız prostat kanseri etyolojisinde, hem genetik hem de çevresel risk faktörleri rol oynamaktadır. Prostat kanseri gelişimi karmaşık bir süreçtir ancak geleneksel ve moleküler epidemiyoloji, yeni genom bazlı teknikler sayesinde prostat kanseri gelişimine etki eden risk faktörlerini tanımlamamızı sağlamıştır. Bu bölümde prostat kanseri etiyolojisi, risk faktörlerinden bahsedilecektir.

ETİYOLOJİ

Prostat kanseri klinik olarak 2 formda ortaya çıkabilir;

- Sadece histolojik veya klinik olarak sessiz-latent form (>50 yaş erkeklerin %30'u ve >80 yaş erkeklerin %60-70'i)
- Klinik olarak belirgin form (Amerikan verilerine göre 6 erkekten 1'i)

Latent prostat kanserinin dünya genelinde, tüm etnik kökenlerde benzer prevalansı olduğuna inanılır, ancak klinik prostat kanseri insidansı ülkeler arasında dramatik değişiklikler gösterir. Bu sebeple; prostat kanseri etiyolojisini anlamak, hem histolojik prostat kanserine yol açan basamakları hem de klinik olarak belirgin hastalığa ilerleme basamaklarını kapsamalıdır. Bu iki prostat kanseri tipi (latent ve klinik) arasındaki moleküler ilişki tam olarak bilinmemektedir. Ancak latent kanserden klinik kansere ilerlemenin ard arda gelen moleküler olaylar sonucu oluşan bir biyolojik süreç olması muhtemeldir. Yeni moleküler kanıtlar bazı düşük ve yüksek grade'li kanserlerin ortak bir kökeni paylaştığı ve ek genomik değişikliklerin eklenmesi ile birlikte dallanan evrimsel süreç sonucunda yüksek grade'li hastalığın oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca bazı düşük dereceli (Gleason grade 3) tümörler histolojik olarak sessiz görünür iken yüksek dereceli hastalığın moleküler özelliklerini taşıyabilirler. Gen füzyonları, mutasyonlar, düzenleyici metilasyonlar (promoter methylation) ile aşağı doğru regülasyon (down regulation) aracılığıyla olan gen ekspresyonu değişiklikleri ve protein modifikasyonu sonucunda pros-

tat kanser progresyonu oluşur. Çok çeşitli çevresel faktörün latent prostat kanserinden klinik prostat kanserine progresyonda etiyolojik önemi olduğu gösterilmiştir.

Prostat kanseri ile ilgili olarak değiştirilemez 3 risk faktörü bulunmaktadır ve bunlar yaş, ırk ve prostat kanserine ailesel yatkınlıktır. Bunların haricinde çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır.

RİSK FAKTÖRLERİ

Yaş: Prostat kanseri bir yaşlılık hastalığıdır ve yaşlanma ile birlikte her zaman klinik olarak belirgin özellikler göstermese de, prostatta kanser odağı gelişme riski artar. 1954'te prostat kanseri ile ilgili ilk otopsi serisinin verilerinin yayınlandığı ve bugüne kadar geçerliliğini koruyan çalışmanın sonucuna göre 6-7. dekatta olguların 1/3'ünde, 8. dekatta yaklaşık 1/2'sinde, 9. dekatta 2/3'ünde ve 10. dekatta neredeyse tüm olgularda latent olarak tanımlanan prostat kanseri odakları saptanmıştır. İnsidans çalışmaları yaş–prostat kanseri ilişkisini desteklemektedir. SEER (Surveillance Epidemiology and Results) veritabanına göre 2017 yılında prostat kanseri insidansı 65 yaş altında 44/100000 ve 65 yaş üstünde 602/100000 olarak bulunmuştur.

Irk ve Etnik Köken: Irk, prostat kanseri gelişimi açısından belirleyici bir risk faktörüdür. Amerika Birleşik Devletleri, ırk ve etnik köken açısından heterojen yapısı nedeniyle bu anlamdaki insidans farkının en iyi gözlemlendiği ülkedir. Amerikan Kanser Derneği (American Cancer Society)'nin, 2013-2017 yılları arasındaki verilerine göre insidans; Afrika kökenli Amerikalılarda 171.6, İspanyol kökenli olmayan beyazlarda 97.7, İspanyol kökenli ve Latinlerde 85.6, Amerikan Kızılderililerde ve Alaska yerlilerinde 67.7, Asyalılar ve Pasifik Adası yerlilerinde ise 53.8'dir. Dünya genelinde ise Kuzey Amerika, Okyanusya ve Kuzey Avrupa en yüksek prostat kanser insidansına sahip iken, Asya en düşük insidansa sahiptir. Akdeniz ülkelerinde de düşük insidans bildirilmiştir. Bu farklılıkların nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte genetik temelli olduğu düşünülmektedir. Aynı ırktan farklı coğrafi bölgelerde yaşayan kişiler arası insidans farklılıklarında ise genetik farklılıklara ek olarak çevresel etkenlerin (diyet, yaşam tarzı vs) rolü olduğu bilinmektedir. Örneğin Japonya'dan Amerika'ya taşınan Japon erkekler ile yapılan çalışmada prostat kanseri insidansının Japonya'daki erkeklerden yüksek ancak Amerika doğumlu erkeklerden düşük olduğu saptanmıştır.

Aile Hikayesi ve Genetik Yatkınlık: Birinci derece akrabasına prostat kanseri tanısı konulmuş kişilerde, prostat kanseri göreceli riski 1.8 iken, babası ile 1 kardeşi prostat kanseri olanlarda bu risk 5.51 ve baba ile 2 kardeşi prostat kanseri olanlarda bu risk 7.71 olarak bulunmuştur. Ailesinde prostat kanseri olanlarda artmış prostat kanseri insidansı olması genetik yatkınlığı düşündürmektedir. Çalışmalarda ailesinde prostat kanseri tespit edilmesi nedeniyle prostat kanserine genetik yatkınlığı olduğu düşünülen erkekler için farklı tanımlamalar mevcuttur. Ailesel prostat kanseri ''herhangi bir yaşta iki 1. derece akrabası prostat kanseri tanısı alan'' veya ''herhan-

gi bir yaşta bir 1. derece akrabası + iki veya ikiden fazla 2. derece akrabası prostat kanseri tanısı alan" aileler olarak tanımlanır. Herediter prostat kanseri ise ''üç veya üçten fazla 1. derece akrabası prostat kanseri tanısı alan" , ''aynı soydan üç ardışık nesilde prostat kanseri tanısı alan" ve ''iki 1. derece akrabası erken başlangıçlı (≤ 55 yaş) prostat kanseri tanısı alan" aileler olarak tanımlanmıştır. Sadece küçük bir prostat kanseri hasta popülasyonu gerçek herediter hastalığa sahiptir. Herediter prostat kanseri 6-7 yıl kadar daha erken hastalık başlangıcı ile ilişkilidir ancak hastalığın gidişatı diğer prostat kanserlerinden farklı görünmemektedir.

Prostat kanseri riski artışı, herediter meme ve over kanseri sendromu ve Lynch sendromunu da içeren diğer ailesel kanser sendromlarıyla ilişkilendirilmiştir. DNA onarım genlerinden BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları ile ilişkili olan herediter meme ve over sendromu'na sahip ailelerde çok sayıda meme, over ve pankreas kanseri erken yaşta görülür. Yapılan çalışmalar sonucunda 65 yaşında bir erkekte rölatif riskin BRCA1 mutasyonu ile yaklaşık 2 kat, BRCA2 mutasyonu ile 7 katdan daha fazla artış olduğu bulunmuştur. Lynch sendromu (Herediter non-polipozis kolorektal kanser) DNA onarım genlerinde mutasyon sonucu gelişir ve en az 3 aile üyesinde kolorektal, endometrial, ince barsak, renal pelvis ve üreter kanserlerinden birisi görülür. Lynch sendromlu kişilerin hayat boyu prostat kanseri geliştirme riski 2-5 kat fazladır.

Germline mutasyon (gonad hücrelerinde görülen mutasyon) ve prostat kanseri ilişkisi açısından baktığımızda klinik kohort çalışmalarında prostat kanseri evresinden bağımsız olarak %15-17 germline mutasyonlar görüldüğü raporlanmıştır. Bu germline mutasyonların görüldüğü bazı genler sıklık sırasına göre BRCA2, ATM, CHEK2, BRCA1, HOXB13, MMR genleri (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)'dir. Bunlardan BRCA2 metastatik hastalık ve kötü prostat kanserine spesifik sağkalım açısından bağımsız bir öngörücüdür.

Obezite ve Metabolik Sendrom: REDUCE (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events) çalışmasının sonuçlarına göre obezite düşük dereceli prostat kanseri için azalmış risk oluştururken, yüksek dereceli prostat kanseri için artmış risk oluşturur. Metabolik sendrom, kolorektal ve meme kanserlerinde risk artışı ile ilişkilendirilmiştir. REDUCE çalışmasının sonuçlarına bakıldığında metabolik sendromun 3 veya daha fazla komponentini taşıyan kişilerde yüksek dereceli prostat kanseri gelişme riskinin arttığı saptanmıştır.

Diyet ile İlişkili Faktörler: Çok sayıda diyetsel faktörün prostat kanseri ile ilişkisi incelenmiştir.

- **Alkol:** Yüksek alkol alımı ve hiç alkol almamak prostat kanseri ve prostat kanseri spesifik mortalite açısından yüksek riskli bulunmuştur. Bir meta-analiz ise alkol ve prostat kanseri arasında doz bağımlı ilişki saptamıştır.
- **Süt ürünleri:** Prostat kanseri riski ile süt ürünlerinden alınan yüksek miktardaki protein arasında zayıf korelasyon bulunmuştur.
- **Yağ:** Prostat kanseri ile uzun zincirli Omega-3 çoklu doymamış yağ asitle-

rinin alımı arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak kızartılmış yiyecekler ve prostat kanseri arasında ilişki olabilir.

- **Domates (likopenler/karotenler):** Meta-analizlerin sonucunda domates tüketimi (çoğunlukla pişmiş) ve likopen alımının prostat kanseri insidansı üzerinde olumlu etkisi olduğu bulunmuştur. Ancak likopenin plasebo ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışma sonucunda prostat kanseri insidansında ciddi bir düşüş saptanmamıştır.
- **Et:** Bir meta-analizde, kırmızı et veya işlenmiş et tüketimi ile prostat kanseri arasında ilişki gösterilememiştir.
- **Fitoöstrojenler:** Rapor edilen bir meta-analizde fitoöstrojenlerin prostat kanseri riskini ciddi derecede azalttığı gösterilmiştir.
- **Soya:** Soya içeren gıda tüketimi, azalmış prostat kanseri riski fakat artmış ileri evre prostat kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur.
- **Vitamin D:** Hem düşük hem de yüksek vitamin D düzeyleri artmış prostat kanseri riski (daha çok yüksek grade'li hastalık) ile ilişkilidir.
- **Vitamin E / Selenyum:** Tırnak selenyum seviyeleri ile prostat kanseri arasında ilişki saptanmış olmasına rağmen, selenyum ve Vitamin E takviyesinin prostat kanseri insidansına etkisi olmadığı gösterilmiştir.

İlaçlar ve Hormonlar:

- **Metformin:** Popülasyon düzeyinde bakıldığında metformin kullanıcılarının (başka hipoglisemik ajan kullanmayan), hiç metformin kullanmayanlara göre daha düşük prostat kanseri tanısı riskine sahip olduğu bulunmuştur. Ancak REDUCE çalışmasındaki 540 diabetik hasta değerlendirildiğinde metformin kullanımı ile prostat kanseri arasında ilişki saptanmamıştır ve metforminin koruyucu amaçla kullanılamayacağı belirtilmiştir.
- **Statinler:** REDUCE çalışmasının sonuçları statin kullanımı ile prostat kanseri arasında ilişki olmadığını göstermiştir.
- **5-Alfa redüktaz inhibitörleri (5-ARİ'leri):** 5-ARİ'leri özellikle düşük grade'li prostat kanseri gelişimini azaltmakla birlikte yüksek grade'li prostat kanseri gelişimi riskinde küçük bir artışa neden olur.
- **Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar ve aspirin:** bu ilaçların kullanımı ve prostat kanseri riski açısından literatürde çelişkili veriler mevcuttur.
- **Testosteron:** Yıllar önce yapılan ilk çalışmalar testosteron ve androjenlerin prostat büyümesi ile ilişkisini ortaya koymuş ve böylece anti-androjen tedavi, metastatik prostat kanseri tedavisinde köşe taşı olmuştur. Fakat son yıllarda bu konudaki anlayışımız değişmiştir. Morgentaler tarafından tanımlanan "androjen reseptör saturasyon modeli" bize normal testosteron konsantrasyonlarında tüm intraprostatik androjen reseptörleri tamamen dolu olduğundan, bu testesteron düzeylerinin prostat büyümesinin stimülasyonunda rol oynamadığını göstermiştir. Bu nedenle de hipogonadizm nedeniyle testesteron replasman tedavisi alan erkeklerde prostat kanseri riski artmaz. Fakat çok dü-

şük düzeylerde serbest testosteronu olan hastalar düşük düzeyde prostat kanseri riski taşırlar.

- **Östrojenler:** Östrojenlerin prostat büyüme ve gelişmesine direkt ve indirekt etkilerinin olması prostat kanseri gelişmesi ve progresyonunda etkili olabileceğini düşündürmüş. Bunun sonucunda östrojenler geçmişte prostat kanseri için koruyucu olarak ve ilerlemiş hastalıkta kullanılmıştır. Buradaki etki mekanizması hipotalomo-hipofizer-gonadal aks üzerinde negatif feedback oluşturması olarak düşünülmüştür. Fakat artan kanıtlar östrojenlerin prostatta prokarsinojen etki gösterebileceğini göstermektedir.

Diğer risk faktörleri:

- **Gonore:** Gonore enfeksiyonu, artmış prostat kanseri insidansı ile ilişkilidir.
- **Human papilloma virus-16:** HPV-16 pozitif erkeklerde, prostat kanseri riski artmış olabilir.
- **Sigara:** Sigara içmek, artmış prostat kanserine bağlı ölüm ve agresif hastalık, kötü prognozla ilişkilidir.
- **Kadmiyum:** Kadmiyuma yüksek mesleki maruziyet artmış prostat kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur.
- **Vazektomi:** Geçmiş çalışmalarda vazektominin prostat kanseri riskini arttırdığı düşünülse de, bugün artık güncel çalışmalar sonucu vazektominin prostat kanseri ile ilişkisi olmadığı düşünülmektedir.
- **Ejekülasyon:** Artmış ejekülasyon sıklığı (ayda 21 ve üzeri) prostat kanseri gelişim riskini azaltır.

Bugün için prostat kanseri gelişimi riskini azaltmak amacıyla önerilen özel koruyucu veya diyetsel faktör bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Stephenson AJ, Abouassaly R, Klein EA. Epidemiology, Etiology and Prevention of Prostate Cancer. In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, editors. Campbell-Walsh-Wein Urology 12th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2021.
2. Sowalsky AG, Kissick HT, Gerrin SJ, et al. Gleason Score 7 Prostate Cancers Emerge through Branched Evolution of Clonal Gleason Pattern 3 and 4. Clin Cancer Res. 2017 Jul 15;23(14):3823-3833.
3. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. Clin Epidemiol. 2012;4:1-11.
4. Franks LM. Latent carcinoma of the prostate. J Pathol Bacteriol. 1954 Oct;68(2):603-16.
5. SEER cancer statistics review. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/results_merged/sect_23_prostate.pdf
6. Data from American Cancer Society, 2021. https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2021/cancer-facts-and-figures-2021.pdf
7. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. Eur Urol. 2012 Jun;61(6):1079-92.
8. Stewart RW, Lizama S, Peairs K, Sateia HF, Choi Y. Screening for prostate cancer. Semin Oncol. 2017 Feb;44(1):47-56.
9. Stanford JL, Ostrander EA. Familial prostate cancer. Epidemiol Rev 23:19-23, 2001
10. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al. Hereditary prostate cancer: Epidemiologic and clinical features. J Urol 150:797-802, 1993
11. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, et el. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2021V3.pdf
12. Na R, Zheng SL, Han M, et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death. Eur Urol 71:740-747, 2017
13. Mateo J, Boysen G, Barbieri CE, et al. DNA repair in prostate cancer: Biology and clinical implications. Eur Urol 71:417-425, 2017

14. Akbari MR, Wallis CJ, Toi A, et al. The impact of a BRCA2 mutation on mortality from screen-detected prostate cancer. Br J Cancer 111:1238-1240, 2014
15. Samadder NJ, Smith KR, Wong J, et al. Cancer risk in families fulfilling the Amsterdam Criteria for Lynch syndrome. JAMA Oncol 3:1697-1701, 2017
16. Raymond VM, Mukherjee B, Wang F, et al. Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. J Clin Oncol 31:1713-1718, 2013
17. Haraldsdottir S, Hampel H, Wei L, et al. Prostate cancer incidence in males with Lynch syndrome. Genet Med 16:553-557, 2014
18. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL Jr, Freedland SJ. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014 Dec;23(12):2936-42.
19. Sourbeer KN, Howard LE, Andriole GL, et al. Metabolic syndrome-like components and prostate cancer risk: results from the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) study. BJU International. 2015 May;115(5):736-743.
20. Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, Pukkala E, Mucci LA, Kaprio J. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. Cancer Causes Control. 2016 Sep;27(9):1049-58.
21. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Chikritzhs T. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2016 Nov 15;16(1):845.
22. Key TJ. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. Recent Results Cancer Res. 2014;202:39-46.
23. Alexander DD, Bassett JK, Weed DL, Barrett EC, Watson H, Harris W. Meta-Analysis of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (LCω-3PUFA) and Prostate Cancer. Nutr Cancer. 2015;67(4):543-54.
24. Lippi G, Mattiuzzi C. Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. Int J Food Sci Nutr. 2015;66(5):587-9.
25. Chen P, Zhang W, Wang X, et al. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 2015 Aug;94(33):e1260.
26. Rowles JL 3rd, Ranard KM, Applegate CC, Jeon S, An R, Erdman JW Jr. Processed and raw tomato consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2018 Sep;21(3):319-336.
27. Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. Maturitas. 2012 Aug;72(4):269-76.
28. Bylsma LC, Alexander DD. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. Nutr J. 2015 Dec 21;14:125.
29. Zhang M, Wang K, Chen L, Yin B, Song Y. Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases. Andrology. 2016 Jul;4(4):745-56.
30. Applegate CC, Rowles JL, Ranard KM, Jeon S, Erdman JW. Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2018 Jan 4;10(1):40.
31. Kristal AR, Till C, Song X, et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014 Aug;23(8):1494-504.
32. Nyame YA, Murphy AB, Bowen DK, et al. Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. J Clin Oncol. 2016 Apr 20;34(12):1345-9.
33. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA. 2009 Jan 7;301(1):39-51.
34. Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, et al. Metformin use and prostate cancer risk. Eur Urol. 2014 Dec;66(6):1012-20.
35. Freedland SJ, Hamilton RJ, Gerber L, et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2013 Sep;16(3):254-9.
36. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2009 Mar 20;27(9):1502-16.
37. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med. 2010 Apr 1;362(13):1192-202.
38. Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. Eur Urol. 2009 Feb;55(2):310-20.
39. Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbarn H, Hammerer P, Yassin A. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. J Urol. 2015 Jan;193(1):80-6.

40. Watts EL, Appleby PN, Perez-Cornago A, et al. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. Eur Urol. 2018 Nov;74(5):585-594.
41. Lian WQ, Luo F, Song XL, Lu YJ, Zhao SC. Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. Med Sci Monit. 2015 Jul 1;21:1902-10.
42. Russo GI, Calogero AE, Condorelli RA, Scalia G, Morgia G, La Vignera S. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Aging Male. 2020 Jun;23(2):132-138.
43. Brookman-May SD, Campi R, Henríquez JDS, et al. Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression: A Systematic Review of the Literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU). Eur Urol Focus. 2019 Sep;5(5):756-787.
44. Ju-Kun S, Yuan DB, Rao HF, et al. Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 2016 Feb;95(6):e2708.
45. Bhindi B, Wallis CJD, Nayan M, et al. The Association Between Vasectomy and Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. 2017 Sep 1;177(9):1273-1286.
46. Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, Kelly RS, Mucci LA, Giovannucci EL. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. Eur Urol. 2016 Dec;70(6):974-982.

Prostat Kanserinde Evreleme

Özer GÜZEL, Ali ATAN

54 Bölüm

PROSTAT KANSERİNDE EVRELEME

Prostat kanseri erkeklerde ikinci sıklıkta tanı koyulan kanserdir. Tüm kanserlerde olduğu gibi prostat kanserinde de evreleme hasta bazında seçilecek uygun tedavi yöntemi için önemli bir yere sahiptir. Evrelendirme ve sınıflandırmanın temel amacı benzer özelliklere sahip hasta gruplarında seçilecek tedavi yöntemi ile benzer onkolojik ve fonksiyonel sonuçlara ulaşabilmektir. Doğru evreleme aynı zamanda klinik çalışmalarda hasta homojenizasyonu sağlamak için de yardımcıdır. Parmakla rektal muayeneye (PRM) ve/veya serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyine bağlı olarak Transrektal Prostat Ultrasonografi (TRUSG) kılavuzluğunda yapılan Tru-cut prostat biyopsisi sonucu prostat kanseri tanısı konulur. Tanı sonrasında uygun tedavinin ve prognozun belirlenmesi hastanın doğru evrelenmesine bağlıdır. Bu amaçla Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sistemi kullanılır (Tablo 1).“Tümör” prostat kanserinin organ içindeki durumunu, “Nod” bölgesel lenf bezlerinin durumunu, “M” ise hastalığın sistemik durumunu ifade eder. Evrelendirme klinik, patolojik ve radyolojik evreleme olmak üzere 3 başlık altında incelenebilir.

1. KLİNİK EVRELEME

a. PRM: Prostat kanserinin lokal evrelemesi, PRM ile yapılmaktadır. Prostat volümü, kıvamı ve nodüler bir lezyonun olup olmadığı ile ilgili bilgi verir. Subjektif, uygulayıcı tecrübesine ve muayene hissine bağlı bir tanı yöntemidir. Prostat kanseri açısından PRM invazif olmayan ve uygun maliyetli bir tarama aracı olarak kabul edilmektedir. Prostat kanseri şüphesi varlığında PRM hala ilk yapılması gereken muayene olmasına karşın güvenilirliği düşüktür ve organ sınırlı kanserlerin PRM ile saptanması genellikle mümkün değildir. Ayrıca PRM ile hastaların sadece %50'inden azında doğru evreleme yapılabildiği ve bunların da genellikle daha düşük evrelendirmeye yol açtığı saptanmıştır. PRM'nin prostat kanserinin tanı ve evrelendirilmesi üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada PRM,

patolojik bulgular ve klinik evre arasında bir ilişki bulunamamıştır. PRM'si anormal olan hastaların %47'sinde prostat kanseri saptandığı ve prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi (RP) yapılmış hastaların %38'inde normal PRM bulguları olduğu bildirilmiştir. Ayrıca anormal PRM bulguları varlığının Gleason 8-10 prostat kanseri varlığı ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir. Düşük duyarlılık ve tekrarlanabilirliğinin zayıf olması nedeni ile PRM hastalığın yaygınlığı açısından hem yüksek hem de daha düşük evrelemeye yol açabilmektedir. Partin ve arkadaşları tarafından yapılan 565 hastayı içeren bir çalışmada organ sınırlı hastalığı öngörmede PRM'nin duyarlığı %52, özgüllüğü %81 olarak bildirilmiştir. Çoğu prostat kanserinin periferal zonda yer alması ve >0.2 mL lezyonların palpe edilebilmesi, PSA düzeyinden bağımsız olarak tek başına PRM bulgusu kullanıldığında olguların sadece %18'inin saptanabilmesine olanak tanımaktadır. Tüm bu bulgular ışığında klinik evrelemenin en önemli aracı olan PRM'nin tek başına kullanımının yeterli olmayacağını söylemek mümkündür. Bu nedenle PSA düzeyi ve Gleason skorunun beraber değerlendirilerek yapıldığı risk sınıflamasının tedavi kararını vermede daha faydalı olduğu bildirilmiştir (Tablo 2).

b. Serum PSA düzeyi: Serum PSA düzeyi, patolojik evre ve kanserin yaygınlığı ile direk ilişkilidir. Prostat spesifik antijen düzeyi <4ng/mL olan hastalarda organ sınırlı hastalık oranı %80 iken, 4.0-10.0 ng/mL olan hastalar için bu oranın %66'ya ve >10.0 ng/mL olan hastalar için %50 düzeylerine düştüğü bildirilmiştir. Yine serum PSA düzeyi >20 ng/mL olan hastalarda, pelvik lenf nodu tutulumu %20 düzeylerinde saptanır iken, serum PSA düzeyi >50 ng/mL olduğunda bu oran %75 düzeylerine kadar çıkmaktadır. Bu nedenle serum PSA düzeyi ölçümünün prostat kanserinin daha erken aşamalarda saptanması ve metastatik aşamaya geçmeden lokal tedavi imkanı sunması açısından sağkalım üzerine olumlu etkisi vardır. Bu nedenle serum PSA düzeyi tayini, klinik evreleme ve sınıflandırma aşamasında önemli bir yere sahiptir.

2. PATOLOJİK EVRELEME

Şüpheli PRM bulguları ve/veya yüksek serum PSA düzeylerine bağlı olarak TR-USG kılavuzluğunda yapılan Tru-cut prostat biyopsisi veya transüretral prostat rezeksiyonu sonrası histopatolojik incelemelerdeki bulgulara göre patolojik evreleme ve sınıflandırma yapılmaktadır.

a. Biyopsi sonucu: Patolojik spesmen incelemesinde Gleason derecesi, pozitif kor sayısı, pozitif korlardaki tümör yüzdesi, perinöral invazyon varlığı gibi parametreler kullanılarak hastalığın organ içindeki durumu ve patolojik evreleme yapılabilir. Histolojik derece, biyopsiden elde edilen en önemli bilgidir. Gleason derecelendirme sistemi tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde halen Gleason skoru 2 ile 5 arasında verilmekte olup en düşük derece olarak 3'ün kullanılması ve en düşük toplam skorun 6 olması gerektiği belirtilmektedir. Uluslararası Üropatoloji Derneği (ISUP) tarafından histolojik açıdan 5 grubun olduğu yeni bir sınıflandırma

Tablo 2. Lokalize veya lokal ileri evre prostat kanserinin biyokimyasal nüks açısından EAU risk sınıflaması (D'amico)

Tanım			
Düşük risk	**Orta risk**	**Yüksek risk**	
PSA<10 veGS<7(ISUP 1) vecT1-2a	PSA 10-20 veyaGS 7 (ISUP 2/3)veyacT2b	PSA>20 veyaGS>5(ISUP 4/5 veyacT2c	Herhangi bir PSA değeri Herhangi bir GS cT3-4 veya cN+
Lokalize		**Lokal ileri**	
GS: Gleason skoru, ISUP: International Society of Urological Pathology, PSA: Prostat spesifik antijen			

Tablo 3. International Society of Urological Pathology (ISUP) derecelendirme sistemi

Gleason skor	ISUP grade
≤6	1
7(3+4)	2
7(4+3)	3
8(4+4 veya 3+5 veya 5+3)	4
9-10	5

sistemi ile tanımlanmıştır (Tablo 3). Prostat biyopsisi ile periprostatik yağ tutulumu, seminal vezikül invazyonu gibi bulgular da kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bazı yazarlvar daha doğru evreleme için seminal vezikül ve prostatik kapsül biyopsisini savunur iken diğerleri sadece büyük prostata sahip hastalar için ve bazal yerleşimli kanserler için bunu önermektedir.

b. Radikal prostatektomi sonrası: En doğru patolojik evreleme, RP ve lenf nodu diseksiyonu sonrası mümkündür. Kanserin büyüklüğü, histolojik yapısı, lokal yayılımı hakkında net bulgular vererek, lokal tedavi sonrası ek tedavilerin gerekip gerekmediği hakkında değerli bilgiler sağlar.

3. RADYOLOJİK EVRELEME

Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri, RP öncesi kanserin yaygınlığı, lenf nodu tutulumu hakkında sınırlı katkı sunmaktadır. Bu nedenle son yıllarda moleküler görüntüleme yöntemlerine doğru geçiş söz konusudur. Görüntüleme yöntemleri olarak TRUSG, Bilgisayarlı Tomografi (BT) veya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), kemik sintigrafisi ve moleküler görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

a. TRUSG: TRUSG, benign ve malign lezyon ayrımında ve evrelemede kısıtlı bir yere sahiptir ve PRM'ye göre organ sınırlı hastalığı belirlemede net bir üstünlüğü bulunmamaktadır. Hali hazırda prostat biyopsi işlemi yaygın olarak TRUSG eşliğinde yapıldığından, bu işlem sırasında elde edilen bulgular ileri görüntüleme yöntemleri için yol gösterici olabilir.

b. BT ve MRG: Orta ve yüksek riskli hasta gruplarında BT/MRG ve kemik sintigrafisi, evrelemenin temelini oluşturmaktadır. Ancak küçük retroperitoneal lenf nodu veya küçük kemik metastazlarının saptanmasın-

da yetersiz kalabilmektedirler. Son yıllarda teknolojik gelişmelere paralel olarak MRG ile lokal evrelemede oldukça iyi yol alınmıştır. Özellikle diffüzyon ağırlıklı ve dinamik kontrast görüntülemenin eklendiği multiparametrik MRG (MpMRG), lokalize ve lokal ileri prostat kanseri evrelemesinde ve tedavisinde çığır açıcı etki yaratmıştır. Her ne kadar tanısal duyarlılığı zayıf olsa da sadece PRM ile karşılaştırıldığında kanserin tarafı, boyutları ve ekstrakapsüler veya seminal vezikül invazyonu gibi kanser yayılımı hakkında, özellikle T2 ağırlıklı görüntülerde daha net bilgiler sunması nedeni ile lokal evrelemede katkı sağlamaktadır. Seminal vezikül invazyonunu öngörmek amacı ile yapılan MpMRI çalışmalarında, Partin ve Kattan nomogramları ile karşılaştırıldığında duyarlılık %73-78, özgüllük %95-97 olarak bildirilmiştir. Tüm bu nedenlerle lokal evrelemede daha fazla yer bulacağı söylenebilir.

c. Kemik sintigrafisi: Orta ve yüksek riskli hasta grupları için evrelemede yaygın kullanılan bir yöntem olmasına karşın duyarlılığının düşük olması ve benign lezyonların ayrımında yaşanan zorluk hem tedavi kararı vermede, hem de şüpheli lezyonlar açısından hasta üzerinde oluşan anksiyete nedeni ile tartışılmaya devam etmektedir. Bu nedenle güncel kılavuzlarda düşük riskli hasta gruplarında yapılmasının gerekli olmadığı ancak klinik evre T1 ve PSA >20ng/mL olan hastalarda, klinik evre T2 ve PSA>10ng/mL, Gleason skoru 8-10 (ISUP 4-5) olan hastalarda ve klinik evre T3-4 veya semptomatik hastalarda yapılması önerilmektedir.

d. Moleküler görüntüleme: Yukarıda belirtilen yöntemler ile mikrometastatik hastalığın tanınması ve benign lezyonlardan ayırt edilmesindeki zorluk nedeni ile şüpheli olgularda moleküler görüntüleme yöntemleri ile bulguların desteklenmesi önerilmektedir. Moleküler evreleme, ya doğrudan santrifüjleme / immün boyama yöntemleriyle ya da dolaylı olarak dolaşımdaki prostat hücrelerinden prostata özgü biyobelirteçler (örn, PSA, prostat spesifik membran antijeni) için genetik materyali tanımlayarak dolaşımdaki prostat kanseri hücrelerinin saptanmasına odaklanmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bazlı değerlendirmeler, patolojik evre ile ilişkilendirilmiş olsa da, dolaşımdaki kanser hücrelerinin tespit edilmesindeki duyarlılık, çalışmalar arasında oldukça değişkendir. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) gibi moleküler görüntüleme teknikleri, prostat kanserinin evrelenmesinde, tedavi seçeneklerine rehberlik edilmesinde ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Yeni tanılı prostat kanseri olgularında lenf nodu tutulumunun saptanmasında düşük duyarlılığına rağmen yüksek özgüllüğü nedeniyle faydalı bir yöntem olarak kabul edilir. Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), prostat kanseri hücrelerinin %95'inde aşırı eksprese edilen bir transmembran hücre yüzeyi proteinidir ve bu nedenle faydalı bir teranostik hedef olarak hizmet eder. Bu antijen sıklıkla 68 Galyum (68Ga) ve 18 Flor (18F) izotopları ile işaretlenerek hedef dokuya ulaşması sağlanmaktadır. Tüm dünyada en yaygın kullanımı 68Ga ile yapılmaktadır ve 18F'e göre daha düşük pozitron enerji yayılımı,

daha uzun yarı ömür gibi görüntü kalitesini arttıran birçok avantajı söz konusudur. Lokal evrelemede preoperatif lenf nodu tutulumunun değerlendirildiği 11 çalışmayı içeren bir meta-analizde, 68Ga PSMA-PET yapılmamış olan hastalarda, yapılan hasta grubuna göre yanlış tanı olasılığının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Yine 35 çalışmanın değerlendirildiği bir başka meta-analizde ise 68Ga PSMA-PET'in sadece preoperatif evrelemede değil biyokimyasal rekürrens durumunda yeniden evreleme için de yüksek duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir. Daha yüksek evre saptanma olasılığı açısından 68Ga PSMA-PET incelemesinden en çok fayda gören grup özellikle yüksek riskli ve Gleason 4-5 patterne sahip hastalardır. On üç çalışmanın dahil olduğu bir başka meta-analizde ise PSMA PET'in özellikle 1 cm'den küçük lenf nodu tutulumunu saptamada, MRG'den üstün olduğunu bildirmişlerdir. Tüm bu bulgular eşliğinde 68Ga PSMA-PET incelemenin hem anatomik hem de fonksiyonel veriler sunması nedeni ile giderek daha da yaygın kullanılacağını ve diğer görüntüleme yöntemlerinin yerine geçme potansiyeli olduğunu söylemek iddialı olmayacaktır.

Tümör, Nod ve Metastazın değerlendirilmesi için kullanımı uygun olan yöntemler

1. T durumuna göre evrelemede kullanılanlar: Bu evrelemenin temeli PRM'ye dayanmaktadır. Transrektal ultrasonografinin, PCa lokal evrelemesinde kullanımı kısıtlıdır. Kontastlı TRUSG, 3 boyutlu TRUSG, elastografi gibi görüntü kalitesini arttıran yöntemler mevcut olsa da hastalığın yaygınlığı hakkında net katkılar sunamamıştır. Gerek sistematik gerekse MR füzyon biyopside kullanım alanı bulan TRUSG, evrelemeden ziyade tanısal düzeyde kullanılan bir araç olarak kalmıştır. Ekstraprostatik yayılımın saptanabilmesi için MpMRG ve PSMA PET yöntemleri son yıllarda önemli katkılar sunmaktadır. MpMRG'nin ekstraprostatik yayılımı öngörmede duyarlılığı %57 iken, özgüllüğü %90'a ulaşmaktadır. PSMA PET ise bu açıdan duyarlılığı daha yüksek bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Özellikle MpMRG prostat anatomisi, seminal vezikül invazyon durumu gibi anatomik detayları daha iyi sunduğundan, operasyon planına da ayrıca katkı yapmaktadır. Ancak lokal evreleme için MpMRG ve PSMA PET yöntemlerinin rutin kullanımına dair henüz yeterli kanıt yoktur.

2. N durumuna göre evrelemede kullanılanlar: Nodal evreleme T1-2b ve serum PSA düzeyi >10-20ng/mL, cT2-3b hastalık, biyopside kötü differansiye kanser, perinöral invazyon ve primer Gleason pattern 4 varlığı, artmış nodal tutulum riski taşıdığından bu hastalar için önerilmektedir. Nodal tutulum, radyolojik olarak BT veya MRG ile yapılmaktadır. Bir cm'den küçük lenf nodlarının saptanmasında yaşanan güçlükler bu yöntemlerin yetersiz kalmasına neden olmaktadır. Ayrıca mikroskobik invazyonların bu yöntemlerle saptanabilmesi güçtür. Bu nedenle son yıllarda riskli hasta grubunda PSMA PET ile nodal metastaz taraması önerilmektedir.

3. M durumuna göre evrelemede kullanılanlar: Prostat kanseri uzak metastaz

değerlendirmesi; en sık kemik metastazı görüldüğü için, duyarlılığı düşük olmasına rağmen tüm vücut kemik sintigrafisi ile yapılmaktadır. Düşük riskli hasta grubu hariç, diğer orta ve yüksek risk gruplarında önerilmektedir. Şüpheli kemik sintigrafisi bulguları varlığında ileri görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulur. İleri klinik evre (cT2-3b), PSA> 20 ng/mL, primer Gleason pattern 4 varlığı, nodal metastaz riskini arttırdığı gibi kemik metastazları ile de ilişkilidir. Tüm vücut kemik sintigrafisinin kemik metastazlarını saptamada düşük özgüllüğe sahip olması nedeni ile Ga68 PSMA PET görüntüleme, son yıllarda kemik metastazlarının araştırılmasında öne çıkmaya başlamıştır. Metastaz taramasında tüm vücut MRG, kemik sintigrafisine göre daha duyarlı olmasına karşın, moleküler görüntüleme yöntemleri hem anatomik hem de fonksiyonel görüntüleme fırsatı vermesi nedeni ile daha avantajlıdır.

Evrelemenin daha iyi desteklenebilmesi için, temelde T evresi, serum PSA düzeyi ve Gleason skorları baz alınarak bazı nomogramlar ve algoritmalar geliştirilmiştir. En yaygın kullanılan nomogram Partin nomogramıdır. Ekstraprostatik yayılım, lenf nodu tutulumu ve metastaz risklerine ait destekleyici bilgiler sunabilmektedir. Ayrıca Briganti ve Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) nomogramları da sıkça kullanılmaktadır. Bu nomogramlar özellikle lenf nodu disseksiyonu ve sinir koruyucu yaklaşımlar için cerrahın kararına yardımcıdır. Gelecekte yeni çalışmalar ışığında, moleküler görüntüleme yöntemlerinin nomogramlara eklenmesi ile daha doğru bir evreleme yapılması da mümkün olabilir.

Özetle; prostat kanseri tanısı konduktan sonra yapılan evrelemenin doğruluğu, seçilecek tedavinin uygunluğu ve tatminkar onkolojik sonuçlar elde edebilmek için önemlidir. Bu nedenle risk gruplarına göre yapılan görüntüleme yöntemleri hastaya en uygun tedavi yönteminin seçilmesine ve morbiditeye yol açabilecek tedavilerden kaçınılmasına olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Torp-Pedersen S, Juul N, Jakobsen H. Transrectal prostatic ultrasonography. Equipment, normal findings, benign hyperplasia and cancer. Scand J Urol Nephrol Suppl 1988; 107: 19-25.
2. Philip J, Dutta Roy S, Ballal M, Foster CS, Javlé P. Is a digital rectal examination necessary in the diagnosis and clinical staging of early prostate cancer? BJU Int 2005; 95(7): 969-971.
3. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur Urol 2008; 54(3): 581-588.
4. Walsh PC, Jewett HJ. Radical Surgery for Prostatic Cancer. Cancer 1980;45 (Suppl 7):1906-1911.
5. Byar DP, Mostofi FK. Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Examined by the step-section technique. Cancer 1972; 30(1): 5-13.
6. Partin AW, Yoo J, Carter HB et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol 1993; 150(1): 110-114.
7. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. Urology 1993; 42(4): 365-374.
8. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987; 317(15): 909-916.
9. 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(6): 2162-2167.
10. Rietbergen JB, Hoedemaeker RF, Kruger AE, Kirkels WJ, Schröder FH. The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: characteristics

of screen detected prostate cancer in a population based screening study. J Urol 1999; 161(4): 1192-1198.
11. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016. J Natl Compr Canc Netw 2016; 14: 509-519.
12. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep 1966; 50(5): 125-128.
13. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. BJU Int 2013; 111(5): 753-760.
14. Stone NN, Stock RG, Parikh D, Yeghiayan P, Unger P. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. J Urol 1998; 160(5): 1722-1726.
15. Ravery V, Boccon-Gibod LA, Dauge-Geffroy MC et al. Systematic biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate cancer and persistent/recurrent detectable PSA after radical prostatectomy. Urology 1994; 44(3): 371-376.
16. Vallancien G, Bochereau G, Wetzel O, Bretheau D, Prapotnich D, Bougaran J. Influence of preoperative positive seminal vesicle biopsy on the staging of prostatic cancer. J Urol 1994; 152(4): 1152-1156.
17. Guillonneau B, Debras B, Veillon B, Bougaran J, Chambon E, Vallancien G. Indications for preoperative seminal vesicle biopsies in staging of clinically localized prostatic cancer. Eur Urol 1997; 32(2): 160-165.
18. Epstein JI, Egevad L, Humphrey PA, Montironi R.Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. Am J Surg Pathol 2014; 38(8): 6-19
19. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. J Urol 2016; 195(5): 1436-1443.
20. Barsouk A, Padala SA, Vakiti A et al. Epidemiology, Staging and Management of Prostate Cancer. Med Sci (Basel) 2020; 8(3): 28.
21. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. J Urol 1997; 157(3): 902-906.
22. Murthy V, Sonni I, Jariwala N et al. The Role of PSMA PET/CT and PET/MRI in the Initial Staging of Prostate Cancer. Eur Urol Focus 2021; 7(2): 258-266.
23. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to allother clinical parameters. J Urol. 1991; 145(2): 313-318.
24. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2019; 17(5): 479-505.
25. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. J Urol. 2018; 199(3): 683-690.
26. Cama C, Olsson CA et al. Molecular staging of prostate cancer. II. A comparison of the application of an enhanced reverse transcriptase polymerase chain reaction assay for prostate specific antigen versus prostate specific membrane antigen. J Urol. 1995; 153(5): 1373-1378.
27. De la Taille A, Chen MW, Burchardt M, Chopin DK, Buttyan R. Apoptotic conversion: evidence for exchange of genetic information between prostate cancer cells mediated by apoptosis. Cancer Res. 1999; 59(21): 5461-5463.
28. Fraum TJ, Ludwig DR, Kim EH, Schroeder P, Hope TA, Ippolito JE. Prostate cancer PET tracers: essentials for the urologist. Can J Urol. 2018; 25(4): 9371-9383.
29. Kim SJ, Lee SW. Diagnostic accuracy of ^{F}18 flucholine PET/CT for preoperative lymph node staging in newly diagnosed prostate cancer patients; a systematic review and meta-analysis. Br J Radiol. 2019; 92(1101): 20190193.
30. Eapen RS, Nzenza TC, Murphy DG, Hofman MS, Cooperberg M, Lawrentschuk N. PSMA PET applications in the prostate cancer journey: from diagnosis to theranostics. World J Urol. 2019; 37(7): 1255-1261.
31. Werner RA, Derlin T, Lapa C et al. ^{18}F-Labeled, PSMA-Targeted Radiotracers: Lever aging the Advantages of Radiofluorination for Prostate Cancer Molecular Imaging. Theranostics. 2020; 10(1): 1-16.
32. Tu X, Zhang C, Liu Z et al. The Role of ^{68}Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Preoperative Lymph Node Staging in Intermediate/High Risk Patients With Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-Analysis. Front Oncol. 2020;10:1365.
33. Matushita CS, da Silva AMM, SchuckPNet al. 68Ga-Prostate-specific membrane antigen (psma) positron emission tomography (pet) in prostate cancer:

a systematic review and meta-analysis. Int Braz J Urol. 2021; 47(4): 705-729.
34. Tulsyan S, Das CJ, Tripathi M, Seth A, Kumar R, Bal C. Comparison of 68Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for staging of high-risk prostate cancer 68Ga-PSMA PET and MRI in prostate cancer. Nucl Med Commun. 2017; 38(12): 1094-1102.
35. Awenat S, Piccardo A, Carvoeiras P, Signore G, Giovanella L, Prior JO, Treglia G. Diagnostic Role of ^{18}F-PSMA-1007 PET/CT in Prostate Cancer Staging: A Systematic Review. Diagnostics (Basel). 2021; 11(3): 552.
36. Carneiro A, Racy D, Bacchi CE et al. Consensus on Screening, Diagnosis, and Staging Tools for Prostate Cancer in Developing Countries: A Report From the First Prostate Cancer Consensus Conference for Developing Countries (PCCCDC). JCO Glob Oncol. 2021; 7:516-22.
37. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. Urology. 2001; 58(6): 843–848.
38. Briganti A, Chun FK, Salonia A et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. BJU Int. 2006; 98(5): 788-793.
39. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. J Urol. 2003; 170(5): 1798-1803.

Lokalize Prostat Kanserinde Aktif İzlem

Ali AYRANCI, Şahin KILIÇ, Mutlu ATEŞ

55 Bölüm

LOKALİZE PROSTAT KANSERİNDE AKTİF İZLEM

Günümüzde yaşlanan erkeğin en büyük sağlık problemlerinden biri prostat kanseridir (PK). PK, 2012 yılında dünya çapında tahmini 1.1 milyon sayıda tanı ile erkeklerde en sık teşhis edilen ikinci kanserdir ve teşhis edilen tüm kanserlerin %15'ini oluşturmaktadır. Ülkemiz Sağlık Bakanlığı verilerine göre PK'nın erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada görülen kanser türü olduğu raporlanmaktadır. Ortalama insan ömrünün uzaması, yaşlanan nüfus ve Prostat Spesifik Antijen (PSA)'nin yaygın kullanımı ile birlikte, dünya genelinde PK insidansı ve ek olarak hastalığı lokal evrede teşhis etme oranları da artmaya başlamıştır. Erken evrede tanı sayesinde PK'nın mortalitesinin yaklaşık 1/3 oranında azaldığı gösterilmesine rağmen, doğal seyri görece yavaş olan bu kanser türünde, hastaların erken evrede aşırı tedaviye maruz kaldığı durumlar da söz konusu olabilmektedir.

Otopsi çalışmalarında 50 yaşın üzerindeki erkeklerin yaklaşık %50'sinde PK saptandığı bildirilmektedir. Ayrıca bu tümörlerin %80'e varan oranlarda 0.5 cm'den küçük ve düşük dereceli olduğu, çoğunluğunun muhtemelen klinik olarak önemsiz tümörler olduğu bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında prostat kanseri saptanan hastaların önemli bir bölümünün aşırı tedavi alma ihtimali olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte birçok klinik çalışmada düşük riskli lokalize hastalıkta aktif izlem yapılan hastalarda 10 yıllık kanser spesifik sağ kalım oranlarının, genel sağ kalım oranlarından daha iyi olduğu gösterilmiştir (Tablo 1). Bu nedenle günümüzde aşırı tedaviyi azaltmak amacıyla uygulanan ertelenmiş tedavi yaklaşımları gittikçe artan bir öneme sahiptir. Ertelenmiş tedavi yaklaşımları, Aktif İzlem (Aİ) ile Bekle ve Gör (BG) stratejilerini kapsamaktadır. Aİ; lokalize prostat kanserinde düşük ve orta risk hastalık için tedavi seçeneklerinden biri olmakla birlikte BG ile karıştırılmamalıdır (Tablo 2).

Aİ ile klinik lokalize prostat kanserli ve acil tedavi gerektirmeyen hastalarda ileride gerekebilecek definitif tedavi için doğru zamanlamayı saptamak ve bu zamana

Tablo 1. Bazı merkezlerin Aktif İzlem vaka serilerinin sonuçları

Merkez	n	Gs≥7 (%)	Medyan yaş (yıl)	Medyan takip süresi (yıl)	GS (%)	KSS (%)	Definitif tedaviye geçiş (%)
Johns Hopkins	1298	0	66	5,0	69	99.9	36
Miami Üniversitesi	230	0	64	3,7	100	100	14
Toronto Üniversitesi	993	13	68	6,4	62	94,3	27
Avustralya	650	14	63	4,6		100	38
Kalifornia Üniversitesi	810	8	62	5,0	98	99	NR

Gs: *Gleason skor,* ***GS:*** *genel sağkalım,* ***KSS:*** *kanser spesifik sağkalım,* ***NR:***

Tablo 2. Aktif İzlem-Bekle ve gör

	Aktif izlem	Bekle ve gör
Tedavi amacı	Küratif	Palyatif
Takip	Önceden tanımlanmış kriterler	Hastaya özel
Kullanılan değerlendirme/ belirteçler	PRM, PSA, mpMRG, yeniden biyopsi	Önceden tanımlanmamıştır, semptomların gelişimine bağlıdır
Yaşam beklentisi	> 10 yıl	<10 yıl
Amaç	Sağ kalımı tehlikeye atmadan tedaviye bağlı toksisiteyi en aza indirmek	Tedaviye bağlı toksisiteyi en aza indirmek
Uygulama	Düşük riskli hastalara	Tüm evrelerdeki hastalara uygulanabilir

PRM: *parmakla rektal muayene,* ***PSA:*** *prostat spesifik antijen,* ***mpMRG:*** *multiparametrik prostat manyetk rezonans görüntüleme*

kadar definitif tedavi seçeneklerinin olası komplikasyonlarının hastanın yaşam kalitesini bozmasının ertelenmesi amaçlanır. Bu süreçte hastalar; PSA, Parmakla Rektal Muayeneyi (PRM) içeren klinik muayene, Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme (mpMRG) ve tekrarlayan prostat biyopsilerinden oluşan düzenli takip ile yakın gözlem altında tutulur. Lokalize prostat kanserli hastaların genel ve kanser spesifik sağ kalımlarının oranı iyi olsa da takip sırasında hastaların üçte birinden fazlası hastalığın yaygınlığında artış, hastalık progresyonu veya hasta tercihi nedeniyle definitif tedavi görmektedir.

DÜŞÜK RİSK HASTALIKTA AKTİF İZLEME DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Aktif izlem için tanımlanan protokoller, literatürdeki çalışmalarda homojen değildir. Prospektif randomize kontrollü çalışmalar yetersiz olduğundan tedavi merkezlerinin kabul ettiği kriterler arasında farklılıklar görülebilmektedir. Avrupa Üroloji Kılavuzunda da bu konuya dikkat çekilmiş ve kriterlerin netleştirilebilmesi amacıyla, dernek DETECTİVE adlı çalışmayı organize etmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre belirlenen kriterler şunlardır: ***Has-***

talığın Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu (ISUP) derece 1 olması, klinik evre cT1c veya cT2a olması, PSA < 10 ng/mL ve PSA dansitesi < 0.15 ng/mL/cc olmasıdır. Biyopsilerdeki kabul edilebilecek maksimum parça sayısı ve kanser içeren parçalardaki tutulum yüzdesi açısından halen fikir birliği yoktur. Bununla birlikte Manyetik Rezonans Görüntülemede (MRG) prostat içi yaygın hastalığı olan veya evresi klinik evre cT2c olan hastalar aktif izlem için uygun değildir. Aynı çalışmanın sonucuna göre; ISUP 2 kanseri olan (PSA <10 ng/mL, klinik evre <cT2a ve biyopside düşük sayıda pozitif parça olmak şartıyla) hastaların da aktif izlem için uygun olduğu bildirilmiştir. İğne biyopsisi ile konulan primer tanı yanıltıcı olabileceğinden, 6-12 ay içinde bu hastalara konfirmasyon biyopsisi yapılmalıdır. Zira biyopside düşük risk olarak saptanan hastalığın aslında yüksek riskli grupta olma ihtimalinin olduğu bilinmelidir. Ayrıca ikiden fazla pozitif kor olan hastalar ile Afro-Amerikan olan hastalarda Aİ açısından daha dikkatli olunmalıdır.

Sadece lokalize hastalıkta değil, tüm risk sınıflarında tedavi kararı bireysel geliştirilmelidir. Aİ için de aynı durum geçerlidir ve en doğru kararı vermek için hastanın yaşı, komorbiditeleri, beklenen yaşam süresi, aktif izleme uyum açısından bilişsel düzeyi, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülke vatandaşları için sağlık kuruluşuna düzenli ulaşım olanakları, hastanın kanserle ve tedavi yan etkileriyle yaşamayı tercih edip etmemesi ve kişisel seçimler de mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Patolojide baskın olarak intraduktal karsinom içerenler (pür intraduktal karsinom da dahil), sarkomatoid karsinom, küçük hücreli karsinom olanlar, perineal invazyon görülenler, iğne biyopsisinde Ekstraprostatik yayılım (EPE) veya Lenfovasküler invazyon (LVI) saptananlar Aİ için uygun değildirler.

AKTİF İZLEMDE GERM-LİNE MUTASYONLAR VE BİYOBELİRTEÇLER

Aİ açısından germ-line mutasyonlar halen tartışmalı bir konudur, şimdilik sadece BRCA2 mutasyonu aktif izlem protokollerine dahil edilebilir ve bu mutasyonun saptandığı hastalar daha dikkatli izlenmelidir.

Biyobelirteçler arasından; **Oncotype Dx®, Prolaris®, Decipher®, PORTOS and ProMark®** umut verici olsa da daha fazla veriye ihtiyaç olduğundan izlem protokollerine henüz dahil edilmemişlerdir.

TEDAVİ SEÇİMİNDE GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ

Günümüzde özellikle mpMRG; prostatın ve tümör odağının belirlenmesinde ayrıntılı bilgi sağladığından iğne biyopsi kadar değerlidir ve önemlidir. Tanı ve takipte iğne biyopsi ile kombine edilmeye de başlanmıştır. Ayrıca evreleme, lokal yayılım ve lenfovasküler durumun belirlenmesine yardımcıdır. Hedefe yönelik biyopsiye olanak tanıdığından, düşük dereceli tümörlere gereksiz tanı koyulmasını azaltır. Yapılan çalışmalarda MRG hedefli biyopsi ile sistematik biyopsinin tanı ve takipte birbirini tamamladığı belirtilmektedir. Konfirmasyon biyopsi yapılacağı zaman hangisinin seçilmesi gerektiği net değildir ve her iki biyopsi tekniği de ilk

tanıya göre evrenin yükselmesi veya yeniden sınıflandırma açısından yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, konfirmasyon biyopsi yapılacağı zaman; Aİ için hasta seçmede en iyi yol iki biyopsi tekniğini birleştirmektir. Bununla birlikte Avrupa Üroloji Kılavuzunda belirtildiği gibi iki biyopsi tekniğinin kombine edildiği biyopsiye göre konulan tanı ile Aktif İzleme alınan hastalara konfirmasyon biyopsisi gerekmemektedir.

AKTİF İZLEMDE TAKİP PROTOKOLLERİ

Takip protokollerinin nasıl olması gerektiği ile ilgili henüz kanıta dayalı bir konsensus yoktur. Farklı merkezlerde uygulanan takip sıklığında ve şeklinde minimal farklılıklar görülebilse de, Aİ'de takipte temel amaç, hastalık progresyonunun erken saptanması ve definitif tedaviye geçilmesinde gecikmeye izin verilmemesidir (Tablo 3). Takip protokolü; düzenli PRM'ye (en az yılda bir kez), düzenli PSA takibine (her 3-6 ayda bir) ve tekrarlanan biyopsiye dayanmalıdır.

Bazı çalışmalarda MRG'nin takip sırasında biyopsi gereksinimini azalttığı yönünde bulgular elde edilmiş olsa da, takip protokollerinde düzenli şekilde tekrarlanmasının gerekliliği konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. Benzer bir şekilde biyopsilerin ne sıklıkla yapılacağı konusunda da fikir birliği yoktur. Ancak mpMRG'de PI-RADS skorunda, lezyon hacminde veya radyolojik T evresinde artış, PRM de veya PSA progresyonunda bir değişiklik varsa biyopsi yapılmalıdır. Bu durumda biyopsi hedefe yönelik tekniklerle (in-bore, MR-füzyon, kognitif) yapılacaksa sistematik biyopsi ile kombine edilmelidir.

AKTİF İZLEM STRATEJİSİ NE ZAMAN DEĞİŞTİRİLMELİDİR?

Progresyonun belirlenebilmesi için biyokimyasal (PSA), histopatolojik (biyopsi örneğinde Gleason skor, parça sayısı ve parçalardaki tutulum yüzdesi) ve hastalığın evresindeki (PRM, görüntüleme) değişikliklerin değerlendirilmesi önemlidir. Aİ sürecinde yaklaşık %10 hastada hastalığın sürveyansıyla ilgili anksiyete gelişmektedir. Bu durum definitif tedaviye geçiş nedeni olarak kabul edilmektedir.

Burada önemli olan husus, definitif tedaviye geçmeden önce PSA'daki bir değişiklik durumunda MRG ve biyopsi tekrarlanmalı, takip sürecinde uygulanan MRG'lerde de-

Tablo 3. Farklı merkezlerde uygulanan takip aralıkları

Merkez	Muayene (ay)	PSA (ay)	Zorunlu konfirmasyon biyopsisi (≤1 yıl)	Sonraki biyopsiler (yıl)
Johns Hopkins	6	6	Evet	1
Miami Üniversitesi	3-4 (ilk 2yıl) sonra 6	3-4 (ilk 2yıl) sonra 6	Evet	1
Toronto Üniversitesi	3 (ilk 2yıl) sonra 6		Evet	3-4
Avustralya	3 (ilk 3yıl) sonra 6	6 (ilk 3yıl) sonra 12		1-2, sonra 3-5
Kalifornia Üniversitesi	3	6	Evet	1-2

PSA: *prostat spesifik antijen*

Tablo 4. Farklı merkezlerde uygulanan progresyon kriterleri

Merkez	Gleason skor	Pozitif parça	Kanser oranı %	PSA velositesi	PSA ikilenme zamanı (yıl)
Johns Hopkins	>6	>2	>50		
Miami Üniversitesi	>6	>2	artış		
Toronto Üniversitesi	artış				<3
Avustralya	>6	>%20	>8mm	>0,75	<3
Kalifornia Üniversitesi	>6	>%33	>50		

PSA: *prostat spesifik antijen*

ğişiklik saptanması durumunda ise konfirmasyon biyopsisi yapılmalıdır. Ancak histopatolojik kriterlerde (parça sayısı ve parçalardaki tutulum yüzdesi) değişiklik saptanması durumunda, kesin tedaviye geçip geçmeme konusunda fikir birliği yoktur (Tablo 4).

ORTA RİSKLİ HASTALIKTA AKTİF İZLEM

Orta risk lokalize prostat kanserinde Aİ seçeneğinin uygulanıp uygulanmama konusu halen net değildir. Kanadalı bir konsensüs grubu patolojide düşük hacimde ISUP grade 2 içeren (Gleason patern 4 <%10) hastalarda da aktif izlem seçeneğinin düşünülebileceğini önermektedir. Bu verilere ek olarak pozitif parça sayısının düşük olması ve PSA <10 ng/mL olması şartıyla, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ve Avrupa Üroloji Derneği de bu hastalara Aİ önermektedir.

Herhangi bir Gleason patern 4 durumunda metastaz riskinin ISUP grade 1 hastalığa göre üç kat fazla olduğu bilinmektedir ve bu nedenle özellikle uzun yaşam beklentisi olan hastalarda bu tedavinin seçenek olarak sunulması söz konusu olduğunda daha dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015; 136(5): 359-86.
2. Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı, Ankara 2017 http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2014-RAPOR._uzun.pdf (Erişim tarihi: 13.09.2017)
3. O'Donnell H, Parker C. What is low-risk prostate cancer and what is its natural history? World J Urol. 2008; 26(5): 415-22.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin. 2009; 59(4): 225-49.
5. Hølund B. Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series. Scand J Urol Nephrol. 1980; 14(1): 29-35.
6. Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, Stemmermann GN, Welsh RA, Correa P. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. Int J Cancer. 1982; 29(6): 611-6.
7. Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR, et al. Movember Foundation's Global Action Plan Prostate Cancer Active Surveillance (GAP3) consortium. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. Nat Rev Urol. 2017; 14(5): 312-322.
8. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. J Surg Oncol. 2014; 109(8): 830-5.
9. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2015; 33(30): 3379-85.
10. Lam TBL, MacLennan S, Willemse PM, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative

Study (DETECTIVE Study). Eur Urol. 2019; 76(6): 790-813.
11. Loeb S, Bruinsma SM, Nicholson J, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. Eur Urol. 2015; 67(4): 619-26.
12. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. Eur Urol. 2012; 61(5): 1019-24.
13. Petrelli F, Vavassori I, Cabiddu M, et al. Predictive Factors for Reclassification and Relapse in Prostate Cancer Eligible for Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. Urology. 2016; 91: 136-42.
14. Tosoian JJ, Carter HB, Lepor A, Loeb S. Active surveillance for prostate cancer: current evidence and contemporary state of practice. Nat Rev Urol. 2016; 13(4): 205-15.
15. Mitsuzuka K, Koga H, Sugimoto M, et al. Current use of active surveillance for localized prostate cancer: A nationwide survey in Japan. Int J Urol. 2015; 22(8): 754-9.
16. Huland H, Graefen M. Changing Trends in Surgical Management of Prostate Cancer: The End of Overtreatment? Eur Urol. 2015; 68(2): 175-8.
17. Marks RA, Koch MO, Lopez-Beltran A, Montironi R, Juliar BE, Cheng L. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. Hum Pathol. 2007; 38(8): 1207-11.
18. Moreira DM, Fleshner NE, Freedland SJ. Baseline Perineural Invasion is Associated with Shorter Time to Progression in Men with Prostate Cancer Undergoing Active Surveillance: Results from the REDEEM Study. J Urol. 2015; 194(5): 1258-63.
19. Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, et al. Implementation of Germline Testing for Prostate Cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. J Clin Oncol. 2020; 38(24): 2798-2811.
20. Lamy PJ, Allory Y, Gauchez AS, et al. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. Eur Urol Focus. 2018; 4(6): 790-803.
21. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, Eggener SE, Eastham JA, Guillonneau BD. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. J Urol. 2008; 180(5): 1964-7
22. Turkbey B, Mani H, Shah V, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. J Urol. 2011; 186(5): 1818-24.
23. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. Radiology. 2011; 259(2): 453-61.
24. Schoots IG, Nieboer D, Giganti F, Moore CM, Bangma CH, Roobol MJ. Is magnetic resonance imaging-targeted biopsy a useful addition to systematic confirmatory biopsy in men on active surveillance for low-risk prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. BJU Int. 2018; 122(6): 946-958.
25. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(1): 126-31.
26. Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, et al. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. J Clin Oncol. 2016; 34(18): 2182-90.
27. Morash C, Tey R, Agbassi C, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. Can Urol Assoc J. 2015; 9(5-6): 171-8.
28. Musunuru HB, Yamamoto T, Klotz L, et al. Active Surveillance for Intermediate Risk Prostate Cancer: Survival Outcomes in the Sunnybrook Experience. J Urol. 2016; 196(6): 1651-1658.
29. Raldow AC, Zhang D, Chen MH, Braccioforte MH, Moran BJ, D'Amico AV. Risk Group and Death From Prostate Cancer: Implications for Active Surveillance in Men With Favorable Intermediate-Risk Prostate Cancer. JAMA Oncol. 2015; 1(3): 334-40.
30. Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, Acosta K, Kava B, Manoharan M. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. Eur Urol. 2010; 58(6): 831-5.
31. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. J Clin Oncol. 2015; 33(3): 272-7.
32. Thompson JE, Hayen A, Landau A, et al. Medium-term oncological outcomes for extended vs saturation biopsy and transrectal vs transperineal biopsy in active surveillance for prostate cancer. BJU Int. 2015; 115(6): 884-91.
33. Welty CJ, Cowan JE, Nguyen H, et al. Extended followup and risk factors for disease reclassification in a large active surveillance cohort for localized prostate cancer. J Urol. 2015; 193(3): 807-11.
34. İzol, V, Akdoğan, N. Active Surveillance in Prostate Cancer. Bulletin of Urooncology, 2017; 16(4): 127-132

Lokalize Prostat Kanserinde Fokal Tedavi Yöntemleri

Kamil Gökhan ŞEKER, Volkan TUĞCU

56 Bölüm

GİRİŞ

Prostat kanseri erkekler arasında akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanserdir. Günümüzde prostat spesifik antijen (PSA) bazlı fırsatçı taramalar ve son yıllarda kullanılan prostata yönelik multiparametrik manyetik rezonans görüntülemenin (mp-MRG) yaygınlaşması ile erken evre prostat kanseri tanısı artmıştır. Bununla birlikte tüm dünyada prostat kanseri aşırı teşhis ve aşırı tedavisi ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Özellikle klinik olarak lokalize kanseri olan hastalarda iyi onkolojik sonuçlara karşın standart radikal prostatektomi ve radyoterapinin getirdiği, genellikle çevredeki kavernozal sinirlerde, idrar sfinkterinde ve diğer komşu organlarda meydana gelebilecek hasar halen büyük sorunlardır. Tüm fokal tedavilerin amacı ise çevre doku ve yapılara zarar vermeyerek özellikle hastanın cinsel ve üriner fonksiyonunu korurken kanserli hücrelerin yok edilmesidir. Bu nedenle günümüze radikal prostatektomi ve radyoterapi gibi definitif tedavilerin yaratacağı yan etkilerden korunmak, ayrıca aktif izleme göre daha etkili bir kanser kontrolü sağlaması nedeniyle fokal tedaviler ön plana çıkmaktadır. Bu bölümde lokalize prostat kanserinde uygulanan fokal tedavi yöntemlerinden bahsedilecektir.

TARİHÇE-HİPOTEZ

Tarihsel gelişime bakacak olursak prostat kanserinin fokal tedavisi ilk olarak unilateral yada bilateral nörovasküler demetlerin korunmaya çalışıldığı subtotal gland ablasyonlarını içermiştir. Daha sonra ise erkek lumpektomi terimi, ilk fokal tedavi şekli olarak prostatın hemiablasyonunu tanımlamak için türetilmiştir. Günümüzde ise fokal tedaviye yönelim giderek artmaktadır. Bir çalışmada, 1996 ile 2015 arasındaki 20 yıllık dönemde 3230 erkek ve 2015 ile 2020 arasındaki 5 yıllık dönemde 5827 erkeğin fokal tedavi ile tedavi edildiği ve yıllara göre tedavi edilen hasta sayısında önemli bir artış olduğunu görülmektedir.

Peki fokal tedavinin biyolojik temellerinde ne yatmaktadır? Bilindiği üzere prostat kanseri multifokal bir kanserdir. Her pros-

tat kanserine fokal tedavi yapılabilir mi? İşte tüm bu soruların cevabı için, kanserin biyolojik temellerinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Radikal prostatektomi örneklerinin patolojik incelemesinin yapıldığı bir çalışmada unifokal kanser oranı %67 iken, prostat kanserinin çoğunluğunun (%50-%91) multifokal olduğu gösterilmiştir. Ancak araştırmacılar indeks lezyon hipotezini savunmaktadırlar. Prostat içindeki en büyük tümör odağı olan indeks lezyonun, kanserin sonraki seyrini belirlediği düşünülmektedir. Bir diğer hipotez ise metastatik prostat kanserinin çoğunluğu monoklonaldır görüşüdür. Bu özelliği nedeniyle prostat içerisindeki en büyük ve en belirleyici lezyon olan indeks lezyondan metastazların geliştiği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda ekstrakapsüler yayılım, biyokimyasal rekürrensin indeks lezyona bağlı olarak geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca satellite tümörlerin genellikle düşük dereceli ve küçük oldukları bilinmekedir.

Tüm bu çalışmaların ve fokal tedaviyi savunan görüşlerin dayandığı nokta; özetle indeks lezyon doğru bir şekilde tanımlanabilir ve ablasyona tabi tutulabilirse, prostat içindeki tümörün çoğunluğu ve en agresif bileşenleri tedavi edilebilir. Böylelikle prostat kanserinin ölümcül bileşeni ortadan kaldırarak teorik olarak metastaz ve ölüm önlenebilir.

Bu bilgilerin ötesinde ise her zaman en büyük tümör boyutu, en yüksek Gleason skoru veya en yüksek evre gibi agresyonun patolojik özelliklerinin her zaman indeks lezyonda meydana gelmeyebileceği, satellite diğer lezyonlarda da meydana gelebileceği akılda bulundurulmalıdır. Bu farklılıkların bize pratik anlamda faydası ise indeks lezyona uygulanan ablatif tedaviler sonrası başarısızlıklarda yapacağımız tedavi seçiminde ikincil ablasyon planında yardımcı olmasıdır.

HASTA SEÇİMİ

Hasta seçimi, başarılı bir fokal tedavi stratejisine ulaşmanın en temel ilkesidir. Bu nedenle deneyimli üro-onkologlar, radyologlar, patologlar ve gerekli diğer branşlardan oluşan multidisipliner bir ekibin doğru planlama yapması gerekir. İlk başta prostat içindeki indeks lezyon tanımlanmalı ve tamamen yok etmek için dikkatlice çizilmelidir. İndeks lezyon ve satellite lezyonlar önce mp-MRG gibi gelişmiş görüntüleme yöntemleri ile tanımlanır ve füzyon + sistematik biyopsilerle histopatoloji belirlenmelidir. Özellikle, en son fikir birliği, mp-MRG'nin prostat görüntülemede son teknolojik özellikleri temsil etmesine rağmen, hala küçük ama önemli bir yanlış negatif oranına sahip olduğunu kabul ederek, normal prostatı değerlendirmek için sistematik bir biyopsi önerilmektedir. 3-Tesla mp-MRG'ın doğruluğu daha iyidir ve lezyonun nörovasküler demete, üretra ve rektuma yakınlığı hakkında bilgi verir anterior lezyonların tanınmasını sağlar. Bir diğer husus ise hasta aynı aktif izlem gibi uyumlu, istekli ve tedaviden sonra yakın gözetim için psikolojik olarak uygun olmalıdır.

Yukarıdaki basamaklarla beraber patolojik özelliklere dayalı olarak hangi hastalar tedavi edilmelidir? Bu sorunun cevabı: fokal tedavinin ilk keşfedilmesinden bu yana geçen yirmi yılda prostat kanserine ilişkin bilgi, biyolojik anlayıştaki hızlı gelişmeler ve radyolojik teknolojik gelişmeler nedeniyle

hasta seçim kriterlerinde sürekli bir evrim olmuştur. 2009 yılındaki bir konsensüs toplantısında, fokal tedavinin amacı, genitoüriner fonksiyonu koruyarak, bilinen tüm prostat kanserini yok etmekti. Daha sonra, 2010'da yapılan konsensüs, fokal tedavinin amacının kanseri tedavi etmek ve iyi huylu prostatı ve çevresindeki normal yapıları sağlam bırakmak olduğunu belirtti. 2013 yılına gelindiğinde, amacın baskın veya indeks lezyonu tedavi etmek olduğu konusunda fikir birliği vardı. 5 mm uzunluğa kadar Gleason derecesi 3+3 lezyonların tedavi edilmemesinin kabul edilebilir olduğu konusu panel tarafından kabul edildi. 2016'daki yine bir başka konsensüs panelinde, tamamen ablasyon ile Gleason 3+4 lezyonun fokal tedavi için "tatlı nokta" olduğu belirlendi. Bu panel aynı zamanda Gleason 4+3'ü fokal tedavi için maksimum derece olarak önerdi ve çoğu üye fokal tedaviyi yüksek dereceli kanserlerde kullanma konusunda tereddütlü ve isteksizdi.

ABLASYON MODELLERİ VE YAKLAŞIMLARI

Birçok farklı ablasyon modeli, fokal tedavi literatüründe önemli heterojenliğe yol açmıştır. Hastalığın hacmine ve prostat içindeki yayılımına bağlı olarak, farklı tedavi stratejileri önerilmiştir: indeks lezyon veya fokal ablasyon, kadran ablasyon, hemiablasyon, subtotal veya hokey sopası ablasyonu, whole (tüm) gland ablasyon.

Prostat ablasyonu için transrektal, transperineal veya daha az yaygın olarak transüretral bir yaklaşım kullanılabilir. Bu yaklaşımların tercihinde tümörün yeri, mevcut ablasyon cihazının özellikleri, hastaya özgü anatomik faktörler yer almaktadır. Transrektal yaklaşımlar prostatın posterioruna, transperineal yaklaşımlar ise prostatın anterioruna erişim kolaylığı sağlar. İrreversible: geri dönüşümsüz elektroporasyon (IRE) için elektrotlar ve kriyoterapi için kriyoproblar tipik olarak metalden yapılır ve en az 17-gauge boyutundadır, transperineal yaklaşım için uygundur. Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrasonografi (HIFU), istenen yoğunluğu/odak mesafesini üretmek için yeterli dönüştürücü halkalarının gerekliliği nedeniyle genellikle transrektal olarak uygulanan bir ultrason dönüştürücüsü kullanır. Lazer enerjisi ise transrektal veya transperineal yollardan iletilebilir.

Fokal tedavide birçok farklı enerji kaynakları türleri üzerinde çalışılmıştır. Bunlar, başlıca kriyoterapi, HIFU, IRE, fotodinamik terapi (PDT), fokal lazer ablasyon (FLA) veya lazer interstisyel termoterapi ve fokal brakiterapiden oluşmaktadır.

KRİYOTERAPİ

Kriyoterapi, protein denatürasyonu, hücresel membranların buz kristalleri, vasküler staz ve mikrotrombiyle doğrudan parçalanması ile sonuçlanan, dehidrasyon yoluyla hücre ölümünü indüklemek için dondurma tekniklerini kullanır. Prostatın dondurulması, transrektal ultrasonografi (TRUS) rehberliğinde 17 gauge kriyo-iğnelerin yerleştirilmesi, termosensörlerin ise eksternal sfinkter ve rektal duvar seviyesine yerleştirilmesi ile bir üretral ısıtıcının konumlandırılması ile sağlanır. TRUS rehberliğinde iki donma-çözülme döngüsü kullanılır, bu da bezin ortasında ve nörovasküler demette -40°C'lik bir sıcaklık ile sonuçlanır.

Son yirmi yıldır kullanılıyor olmasına rağmen, son gelişmeler kriyoterapiyi fokal tedavi için giderek daha uygun hale getirmiştir. İlk jenerasyonlarda sıvı nitrojen kullanılırken, üçüncü nesil kriyoproblarda Joule-Thomson etkisi kullanılmıştır ve şu anda ağırlıklı olarak üçüncü ve dördüncü nesil kriyoterapi cihazları kullanılmaktadır. 17-gauge boyutunda olan ince problar prostat içerisinde uygun manevra ve daha fazla iğne kullanılması olanağını sağlar. Ayrıca lezyona göre buz topunun şekillenmesine olanak tanır. Sınırlar TRUS, bilgisayarlı tomografi (BT) veya MRG kullanılarak açıkça görülebilir ve böylece ablasyonun kapsamı ve ablasyon sınırı, tedavi eden ürolog tarafından gerçek zamanlı olarak izlenebilir ve ayarlanabilir. Ayrıca üretral ısıtıcının kullanılması, üretral mukozanın soğuk hasarından kaynaklanan üretral komplikasyon riskini büyük ölçüde azaltmıştır.

Prostat fokal kriyoterapi ile ilgili dokuz çağdaş kohort çalışması gözden geçirildiğinde, çalışmaların çoğu, hemiablasyon şablonu kullanmıştır. 13 ila 63 ay arasındaki medyan takipte, biyokimyasal progresyonsuz sağkalım (BPFS) oranı %71 - %98 olarak hesaplanmıştır. Takip protokolünde 6-12 ay arasında biyopsi yapılan 5 kohortta, toplamda 272 hastada ise pozitif biyopsi oranı %21.8 ve dörtte biri klinik olarak önemli kanser olarak saptanmıştır. Fokal kriyoterapi ile tedavi edilen hastaların büyük çoğunluğu düşük ve orta risk gruplarında olduğu görülmektedir. Tedavi sonrası pedsiz kontinans ve potens oranları sırasıyla %96 -%100 ve %58 -%100'dür. Kriyoterapiden sonra en korkulan komplikasyon olan rektoüretral fistül oranı sadece %0 ile %0.1 arasında bildirilmiştir.

Tüm gland ve lokal bez kriyoterapisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 60 aylık BPFS'de hiçbir fark gözlenmemiş ve erektil fonksiyonların fokal ablasyon ile anlamlı derecede daha iyi olduğu kaydedilmiştir (%68.8'e karşı %46.8). Benzer şekilde diğer bir çalışmada da, erken BPFS'de hiçbir fark gözlenmemiş ve fokal ablasyon uygulananların, tüm bez kriyoablasyonu uygulananlara kıyasla 12 ay sonra erektil işlevi geri kazanma olasılığı 2.1 kat daha fazla olarak görülmüştür (%46.8'e karşı %29.5).

Bir başka seride Oishi ve arkadaşları, 160 hastayı (%18 düşük risk, %66 orta risk ve %16 yüksek risk) içeren retrospektif bir çalışma bildirmiş ve 5 yıllık takipte (failure free survival: tedavi başarısızlığı olmaksızın sağkalım) FFS'sinin %85 olduğunu bildirmiştir. 5 yıllık genel sağkalım, 5 yıllık kansere özgü sağkalım ve 5 yıllık metastazsız sağkalım %100 olarak bildirilmiştir. Tourinho-Barbosa ve ark. serisinde ise, ≤cT2 evresinde 119 hastanın fokal kriyoablasyon sonrası takip biyopsisi (toplam hastaların %93'ünde yapılmış) sonucunda 5 yıllık nükssüz sağkalımın %71 olduğunu bildirmiştir. Tedaviye bağlı komplikasyonlarla ilgili en sık görülen komplikasyonlar idrar yolu enfeksiyonu (%3–9) ve idrar retansiyonu (%3–6.6) olarak raporlanmıştır.

Kriyoterapi üzerine yapılan çalışmaların çoğu geriye dönük serilerdir. Ward ve Jones, fokal kriyoablasyon uygulanan, %98,4' ü kontinan ve %58,1'i potensini koruyan 1160 hastayı araştırmıştır. Takip biyopsisi olan hastaların (%14) %26'sında nüks tespit edilmiştir. Shah ve arkadaşları, klinik olarak anlamlı prostat kanseri için kriyoablasyon ile art arda tedavi edilen 122 hastayı araştırmış ve 3 yılda %90.5'lik FFS gözlemlemiştir.

Kriyocerrahinin ana yan etkileri ise erektil disfonksiyon (%18), üriner inkontinans (%2-20), üretral donma (%0-38), rektal ağrı ve kanama (%3) ve rekto-üretral fistül oluşumudur (%0-6).

YÜKSEK YOĞUNLUKLU ODAKLANMIŞ ULTRASONOGRAFİ (HIFU)

HIFU, ultrason dalgalarını prostat içindeki lezyona odaklar, 65°C'nin üzerinde ısı üretir ve hedeflenen alanı pıhtılaşma nekrozu yoluyla yok eder. 2000'li yılların başından beri, prostat kanseri tedavisi için ticari olarak 3 HIFU cihazı mevcuttur: Sonablate 500, Ablatherm ve Focal One. Ablatherm ve Focal One cihazı, rektumu korumak için kuplaj sıvısı kullanır; bu nedenle hastalar gaz kabarcıklarının görüntüleme ve ablasyon alanlarının dışına çıkmasına izin verecek şekilde lateral bir konuma yerleştirilmelidir. Sonablate 500 cihazı, kuplaj sıvısı yerine sirküle eden soğutulmuş su kullanır, bu nedenle sırtüstü hasta pozisyonu önerilir. En son nesil Focal One cihazı, işlem sırasında daha hassas tedavi öncesi planlama ve şekil ve boyut değişikliklerinin yanı sıra kontrastlı ultrason aracılığıyla tedavi sonu doğrulaması sağlar. HIFU, genel veya spinal anestezi altında, hasta lateral veya supin pozisyonda yatarken yapılabilir.

Transrektal HIFU, prostatın posteriorundaki lezyonlarının tedavisi için çok uygundur. HIFU 'nun dezavantajları arasında, özellikle büyük prostatlarda prostatın tam ablasyonunu sağlamada ve prostatın anterior bölgesindeki lezyonları hedeflemedeki zorluklar yer almaktadır. Anterior lezyonlar, rektumdan uzun mesafe nedeniyle iyi bir aday olmayabilir. Ablate edilen prostat dokusu üzerindeki enerji dağılımı ve tedavi ilerledikçe prostat dokusunun kademeli ödemi ile anterior bölge hedeflerinin yer değiştirmesi sonucu anterior bölge lezyonlarını tedavi etmek daha zorlaşır. Bununla birlikte, büyük kalsifikasyonların olduğu hastalarda kısmi kontrendikasyon olarak sayılabilir. Prostatın küçültülerek daha iyi hedefleme sağlamak için bazı merkezelerde HIFU tedavisinden önce prostatın transüretral rezeksiyonu (TURP) yapılması önerilmektedir. Doz sınırı yoktur, bu da gerekirse HİFU'nun tekrarlanmasına izin verir.

Literatürde fokal HIFU serilerinin çoğu hemiblatiftir. El Fegoun ve arkadaşları ilk olarak, biyopsiye yönelik HIFU hemiablasyonu uygulanan ve medyan 127 aylık bir takip süresi olan 12 erkekten oluşan bir seri bildirmiştir. Rekürrenssiz oran 5 yılda %90 ve 10 yılda %38, genel olarak %41.7 pozitif biyopsi oranıyla, özellikle 12 erkekten 10'unun düşük riskli kansere sahip olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu çalışma mp-MRG öncesi dönemi kapsamaktadır.

Daha yeni altı kohort, hasta seçim aracı olarak mp-MRG kullandığını bildirmiştir. Fokal HIFU hakkında yayınlanmış en büyük çalışmalardan birisi olan, 625 hasta ve 5 yıllık takip ile prospektif çok merkezli bir çalışmada, yazarlar 1, 3 ve 5 yılda %99, %92 ve %88'lik başarısızlıksız sağkalım (lokal kurtarma tedavisine veya sistemik tedaviye gerek olmaması, metastatik yayılma olmaması veya prostat kanserine özgü ölüm olmaması olarak tanımlanmış) bildirmiştir. Sistematik bir derlemede 1032 hastayı içeren en büyük seride ise 12, 24, 60 ve 96. aylarda tüm bez/radikal/sistematik tedavi görmeme oranı %100, %98, %91 ve %81 olarak bildirilmiştir.

HIFU'nun başlıca yan etkileri arasında akut üriner retansiyon (%10), ED (%23), üretral darlık (%8), rektal ağrı veya kanama (%11), rekto-üretral fistül (%0–5) ve idrar kaçırma (%10) yer alır. Fonksiyonel sonuçlarla ilgili olarak, ped-free rate olarak tanımlanan pedsiz üriner kontinans oranı %94-100 kadardır. Erektil fonksiyon korunma oranları ise %52'den 86'ya kadar bildirilmiştir.

HIFU problarının minyatürleştirilmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkan bir diğer yeni gelişme, MRG kılavuzluğunda transüretral ultrason ablasyonudur (TULSA). TULSA, potansiyel olarak prostat anterioruna çok daha verimli bir şekilde uygulanabilir. Çin ve arkadaşları tüm gland TULSA'nın çok merkezli bir faz I klinik çalışmasını bildirmiştir. Clavien derece 4-5 komplikasyon olmaksızın, %3.3 oranında derece 3 komplikasyon oranı ile umut verici gözükmektedir.

IRREVERSİBLE-GERİ DÖNÜŞÜMSÜZ ELEKTROPORASYON (IRE)

IRE hücre zarında hücre ölümüne yol açan gözenekler oluşturmak için düşük enerjili doğru akım kullanan, termal olmayan bir ablatif tekniktir. IRE, teorik olarak yeni hücrelerin büyümesi için bir iskele görevi görebilecek bağ dokusu mimarisini koruyarak hücrelere zarar verir. Ablasyon, tipik olarak 10 ila 20 mm aralıklarla yerleştirilmiş iki veya daha fazla prob arasında gerçekleşir. Enerji genellikle, prob çifti arasındaki elektrik akımı dinamiklerini karakterize etmek için verilen ilk 20 darbe iletilir. Ayarlamalar tamamlandıktan sonra, kas depolarizasyonunu önlemek için hasta derin anesteziye alınır ve son ablasyonu üretmek için prob çifti başına 70 atımlık son bileşen iletilir. Elde edilecek etkin alan gücü, verilen herhangi bir prob çifti arasında 1600 volt/cm'den yüksektir.

Prostat kanseri için fokal IRE geçirmiş toplam 104 erkekten oluşan üç erken faz çalışması vardır. Bir çalışma, hemiablasyon veya anterior zonal ablasyon ile IRE kullanımını bildirmiştir. Diğer iki çalışma fokal ablasyon kullanılmıştır. Bu çalışmaların hepsi yüksek kontinans ve potens oranları göstermiştir (%100 ve %90-95). En büyük seri, düşük ila orta riskli prostat kanseri için IRE uygulanan 63 hastanın retrospektif analizidir. Bunların %44'üne mp-MRG ve prostat biyopsisi uygulanmış ve %15.6'sında ablasyon alanında anlamlı nüks saptanmıştır.

Blazevski ve ark. %86'sı orta, %10'u düşük ve %4'ü yüksek risk sınıfında 50 prostatik apeks yerleşimli lezyon için fokal IRE sonuçlarını bildirmişlerdir. Üç yıllık klinik FFS %90 olarak bildirilmiştir. Tedaviden 12 ay sonra, hastaların %98'i pedsiz kontinan ve %94'ünün tedavi öncesi kadar efektif fonksiyon kapasitesiye sahip olduğu bildirilmiştir.

Genel olarak, IRE prosedürü, herhangi bir Clavien Grade 4- 5 komplikasyon bildirilmediği için güvenli görülmektedir. Kontinans hemen tüm hastalarda korunmuş olarak bildirilirken, erektil fonksiyon skorlarında bir miktar azalma belirtilmiştir.

FOTODİNAMİK TERAPİ (FDT)

Belirli dalga boyuna sahip düşük güçlü yakın kızılötesi lazer ışığı, tercihen tümör hücrele-

ri tarafından alınan bir intravasküler ajanla ışığa duyarlı hale getirilmiş hedeflenen dokuları yok eder. Bu, hedef bölgede reaktif oksijen türlerinin üretilmesiyle meydana gelir, hücre zarlarında ve küçük arteriyollerde geri dönüşü olmayan hasara neden olur ve tümör nekrozuna yol açar.

Randomize kontrollü bir çalışmada, 47 merkezde düşük riskli prostat kanseri tanılı 413 erkek, aktif izlem veya PDT'ye randomize edilmiştir. 24 aylık takipte, PDT uygulanan hastaların progresyona kadar geçen süre istatiksel olarak anlamlı derecede uzun bulunmuştur. Ayrıca daha düşük progresyon ve radikal tedavi oranı bildirilmiştir.

FOKAL LAZER ABLASYONU (FLA)

İnterstisyel olarak yerleştirilmiş bir lazer fiberi kullanılarak pıhtılaşma nekrozunun oluşturulmasıdır. Doku tahribatı yalnızca lif ucundan sabit bir mesafe içinde gerçekleşir, böylelikle sağlam dokulara zarar verme olasılığı azdır. Dezavantajları ise daha büyük lezyonların ablasyonu için daha uzun işlem sürelerinin veya ekstra lazer fiberlerinin gerekli olabilmesidir.

Lazer fiberi, bir trokar yoluyla transperineal veya transrektal olarak yerleştirilebilir. Birçok çalışma, lokalize prostat kanserinin tedavisinde FLA'nın güvenli ve uygulanabilir olduğunu kanıtlamıştır. Fakat FLA kullanımına ilişkin bugüne kadar rapor edilen sonuçlar, kısa takip süresi olan çok küçük serilerdir. Lepor ve arkadaşları, MRG kılavuzluğunda FLA uygulanan düşük ila orta riskli prostat kanseri tanılı ardışık 25 erkeği araştırmaştır. 3. ayda, başlangıç ve ablasyon sonrası fonksiyonel sonuçlar arasında hiçbir fark bulunmamış ve takip biyopsisi, hastaların %96'sında ablasyon yapılan alanda kanser olmadığını göstermiştir. Eggener ve arkadaşlarının, 27 hastalık serisinde ise 12 ayda uluslararası erektil fonksiyon indeksi skorunda (IIEF)'da başlangıca göre herhangi bir değişiklik olmaksızın, 12 ayda biyopsilerde biraz daha yüksek bir nüks oranı gözlemlemiştir. Benzer şekilde Natarajan ve arkadaşları, daha yüksek bir nüks oranı bildirmişlerdir. Düşük-orta riskli 120 hastayı içeren bir fokal lazer ablasyon çalışması, medyan 38 aylık takip sırasında hastaların yeniden tedavi görmeme oranının %83 olduğunu bildirmiştir.

BRAKİTERAPİ

Brakiterapi, prostat etrafındaki çevre dokuları koruyarak prostat içine transrektal ultrasonografi eşliğinde radyoaktif kaynaklar (çekirdekler ve iğneler) yerleştirilerek radyasyon dozu verilmesi ile uygulanan bir tedavi yöntemidir. Radyasyon dozu yüksek doz-hızlı (HDR) brakiterapi ve düşük doz oranlı (LDR) brakiterapi şeklinde uygulanabilir.

Literatürde, King ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çok düşük ila orta riskli prostat kanseri olan 357 erkek, medyan 8.6 yıl takip edilmiştir. 10 yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım oranları çok düşük riskli, düşük riskli ve orta riskli hastalık için sırasıyla %77, %51 ve %28 olarak bildirilmiştir. Ayrıca, progresyon ve metastaz riski daha yüksek olan orta riskli prostat kanseri hastalarında 10 yıllık lokal hastalık rekürrensi %22.5 ve 12 yıllık metastaz tahmini %16 olarak bildirilmiştir.

LDR brakiterapi ile, bildirilen üriner toksisite oranları düşüktür ve tedavi öncesi semptomlara ve üretral doza bağlı görülmektedir. Öte yandan, yüksek doz-hızlı HDR brakiterapi, tedavinin ilk 2 yılında %8.2 gibi yüksek bir üretral darlık oranı ile ilişkilendirilmiştir. Darlıklar tipik olarak prostatik apeks veya bulbar üretra seviyesinde meydana gelmiştir.

FOKAL TEDAVİ SONRASI TAKİP

Fokal tedaviden sonra PSA'da beklenen düşüş değişken olmuştur ve bazı çalışmalarda %50 ile %80'lik bir azalma rapor edilmiştir. PSA seviyesi, büyümeye devam edebilecek rezidüel prostat dokusu miktarına bağlı olacaktır ve bu nedenle mutlak bir belirteç olarak daha az bilgilendiricidir. Benzer şekilde, prostatın klinik muayenesi, tedavi sonrası skarlaşma ve orijinal tümör bölgesinin küçülmesinden etkilenebilir. Tedavi sonrası bulgular mp-MRG, TRUS ve kontrastlı ultrasonografide (CEUS) görülür ve tedavi sonrası erken dönemde ablasyon zonu hacminde artış ve ardından ablasyon zonu fibrozu ve deformasyonunun neden olduğu prostat hacminde kademeli bir genel azalma beklenmektedir.

2015 Ortak Uluslararası Ürolojik Hastalıklar Konsültasyonu (ICUD)/Society Internationale de Urologie (SIU) tarafından görüntü kılavuzlu fokal tedavi sonrası takip şöyle belirtilmiştir. Tedavi sonrası 3-6 ayda, 12, 24 ay ve 5 yılda mp-MRG yapılmalıdır. Tedavi edilen alanda 3 ile 6 ayda zorunlu hedefe yönelik biyopsi 4 ile 6 kor, ve mp-MRG'de görülen herhangi bir şüpheli lezyonun füzyon biyopsisi yapılmalıdır. Ek olarak 1 ile 2 yıl ve 5 yılda hedefe yönelik biyopsi önerilmiştir. Ayrıca potansiyel ablasyon alanı dışı nüks için 1 ile 2 yıl ve 5 yılda sistematik bir biyopsi önerilmiştir.

mp-MRG maliyetini ve tekrarlanan biyopsilerin morbiditesini azaltmak için alternatif görüntüleme yöntemleri araştırılmıştır. Bir grup, radikal prostatektomi öncesi fokal IRE'nin pilot çalışmasında 16 erkeğin analizinde, CEUS'un erken ablasyon başarısını belirlemede mp-MRG kadar iyi olduğunu, buna karşın TRUS'un tedavi sonrası ablasyon bölgesini görüntüleyemediğini bildirmiştir.

SONUÇ

Lokalize prostat kanseri için fokal tedavi umut vericidir. Günümüzde düşük ve orta riskli prostat kanseri hastalarının tedavisinde fokal tedavi daha iyi onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarla, güvenle uygulanabilir.

KAYNAKÇA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. Available at: http://globocan.iarc.fr.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
3. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. N Engl J Med 2013;368(5):436–445.
4. N. Mottet (Chair), P. Cornford (Vice- chair), R.C.N. van den Bergh, et al. Prostate Cancer. EAU Guidelines. 2022.
5. Turpen R, Rosser CJ. Focal therapy for prostate cancer: revolution or evolu-tion?. BMC Urol. 2009;6:1–6.
6. Onik G, Narayan P, Vaughan D, et al. Focal "nerve-sparing" cryosurgery for treatment of primary pros-

tate cancer: a new approach to preserving potency. Urology 2002;60(1):109–114.
7. Mouraviev V, Polascik TJ. Focal therapy: prostate hemiablation as the first historical treatment model for focal therapy of early stage prostate cancer. In Klein EA, Jones JS, editors: Management of prostate cancer. Current clinical urology, ed 3, New York, NY, 2012, Springer, Humana Press, pp 225–241
8. Onik G, Vaughan D, Lotenfoe R, Dineen M, Brady J. "Male lumpectomy": focal therapy for prostate cancer using cryoablation. Urology. 2007 Dec;70(6 Suppl):16-21. doi: 10.1016/j.urology.2007.06.001. PMID: 18194706.
9. Abreu AL, Kaneko M, Cacciamani GE, Lebastchi AH. Focal therapy for prostate cancer: getting ready for prime time. Eur Urol. 2021;81:34–6.
10. Song SY, Kim SR, Ahn G, et al. Pathologic characteristics of prostatic adenocarcinomas: a mapping analysis of Korean patients. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2003; 6(2):143–147.
11. Ahmed HU. The index lesion and the origin of prostate cancer. N Engl J Med. 2009; 361(17):1704–1706.
12. Liu W, Laitinen S, Khan S, et al. Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. Nat Med. 2009;15:559.
13. Eggener S, Salomon G, Scardino PT, De la Rosette J, Polascik TJ, Brewster S. Focal therapy for prostate cancer: possibilities and limitations. Eur Urol 2010;58:57–64.
14. Kae Jack Tay MBBS, MRCS(Ed), MMed(Surgery), MCI, FAMS (Urology); and Thomas J. Polascik MD. Focal Therapy for Prostate Cancer. Campbell-Walsh-Wein Urology, 158, 3616-3639.e4.Twelfth Edition.
15. Chang KJ, Kamel IR, Macura KJ, et al. 3.0-T MR imaging of the abdomen: comparison with 1.5 T. Radiographics. 2008;28(7):1983–1998.
16. de la Rosette J, Ahmed H, Barentsz J, et al. Focal therapy in prostate cancer— report from a consensus panel. J Endourol. 2010;24(5):775–780.
17. Ahmed HU, Akin O, Coleman JA, et al. Transatlantic Consensus Group on active surveillance and focal therapy for prostate cancer. BJU Int. 2012;109(11):1636–1647.
18. Donaldson IA, Alonzi R, Barratt D, et al. Focal therapy: patients, interventions, and outcomes—a report from a consensus meeting. Eur Urol. 2015;67:771–7.
19. Tay Kj, Scheltema Mj, Ahmed Hu, et al. Patient selection for prostate focal therapy in the era of active surveillance: an inter- national Delphi consensus project. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017;20:294–9.
20. Stabile A, Moschini M, Montorsi F, Cathelineau X, Sanchez- Salas R. Focal therapy for prostate cancer - index lesion treatment vs. hemiablation. A matter of definition. Int Braz J Urol. 2019;45:873-6.
21. Constanciel E, N'Djin WA, Bessiere F, et al. Design and evaluation of a transesophageal HIFU probe for ultrasound-guided cardiac ablation: simulation of a HIFU mini-maze procedure and preliminary ex vivo trials, IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control 60(9):1868–1883, 2013.
22. Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, et al. New and established technology in focal ablation of the prostate: a systematic review. Eur Urol 2017;71:17–34.
23. Fahmy WE, Bissada NK. Cryosurgery for prostate cancer. Arch Androl. 2003;49(5):397-407. doi: 10.1080/01485010390219755. PMID: 12893518.
24. Rees J, Patel B, MacDonagh R, Persad R. Cryosurgery for prostate cancer. BJU Int. 2004 ;93(6):710-4. doi: 10.1111/j.1464-410X.2003.04746.x. PMID: 15049977.
25. Han KR, Belldegrun AS. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. BJU Int. 2004;93(1):14-8. doi: 10.1111/j.1464-410x.2004.04547.x. PMID: 14678360.
26. Beerlage HP, Thüroff S, Madersbacher S, Zlotta AR, Aus G, de Reijke TM, de la Rosette JJ. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. Eur Urol. 2000;37(1):2-13. doi: 10.1159/000020091. PMID: 10671777.
27. Baust JG, Gage AA, Bjerklund Johansen TE, et al. Mechanisms of cryoablation: clinical consequences on malignant tumors, Cryobiology. 2014; 68(1):1–11.
28. Cooper IS, Lee AS. Cryostatic congelation: a system for producing a limited, controlled region of cooling or freezing of biologic tissues. J Nerv Ment Dis.1961;133:259–63.
29. Onik G, Cobb C, Cohen J, et al. US characteristics of frozen prostate. Radiology 1988;168(3):629–631.
30. Cespedes RD, Pisters LL, Von Eschenbach AC, et al. Long-term followup of incontinence and obstruction after salvage cryosurgical ablation of the prostate: results in 143 patients. J Urol. 1997;157(1):237–240.
31. Donnelly BJ, Saliken JC, Ali-Ridha N, et al. Histological findings in the prostate two years following cryosurgical ablation. Can J Urol. 2001;8(2):1237–1239.
32. Vellet AD, Saliken J, Donnelly B, et al. Prostatic cryosurgery: use of MR imaging in evaluation of success and technical modifications. Radiology. 1997: 203(3):653–659.
33. Tay KJ, Polascik TJ. Focal cryotherapy for localized prostate cancer. Arch Esp Urol. 2016;69(6):317–326.
34. Ellis DS, Manny TB Jr, Rewcastle JC. Focal cryosurgery followed by penile rehabilitation as primary treatment for localized prostate cancer: initial results. Urology. 2007;70(6 Suppl):9–15.
35. Mendez MH, Passoni NM, Pow-Sang J, et al. Comparison of outcomes between preoperatively potent men treated with focal versus whole gland cryotherapy in a matched population. J Endourol. 2015;29(10):1193–1198.
36. Tay KJ, Polascik TJ, Elshafei A, Tsivian E, Jones JS. Propensity score-matched comparison of partial to

whole-gland cryotherapy for intermediate-risk prostate cancer: an analysis of the Cryo on-line data registry data. J Endourol. 2017;31(6):564–71.

37. Oishi M, Gill IS, Tafuri A, Shakir A, Cacciamani GE, Iwata T, et al. Hemiglandcryoablation of localized low, intermediate and high risk prostate cancer: onco-logic and functional outcomes at 5 years. J Urol. 2019;202(6):1188–98.

38. Basourakos SP, Hussein A, Al Awamlh B, Bianco FJ, Patel NA, Laviana A,et al. Feasibility of in-office MRI-targeted partial gland cryoablation for pros-tate cancer: an IDEAL stage 2A study. BMJ Surg Interv Heal Techno. 2020;2(1):1–7.

39. Chuang R, Kinnaird A, Kwan L, Sisk A, Barsa D, Felker E, et al. Hemiglandcryoablation of clinically significant prostate cancer: intermediate-term fol-lowup via magnetic resonance imaging guided biopsy. J Urol. 2020;204(5):941–9.

40. Shah TT, Peters M, Eldred-Evans D, et al. Early-medium-term outcomes of primary focal cryotherapy to treat non-metastatic clinically significant prostate cancer from a prospective multicentre registry. Eur Urol. 2019;76(1):98–105.

41. Ward JF, Jones JS. Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national Cryo On-Line Database (COLD) registry. BJU Int 2012;109:1648–54.

42. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2015 Jul;19(49):1-490. doi: 10.3310/hta19490. PMID: 26140518; PMCID: PMC4781236.

43. Sivaraman A, Marra G, Stabile A, et al. Does mpMRI guidance improve HIFU partial gland ablation compared to conventional ultrasound guidance? Early functional outcomes and complications from a single center. Int Braz J Urol. 2020; 46:984-92.

44. Chapelon JY, Rouvière O, Crouzet S, Gelet A. Prostate Focused Ultrasound Therapy. Adv Exp Med Biol. 2016;880:21-41.

45. Bass R, Fleshner N, Finelli A, Barkin J, Zhang L, Klotz L. Oncologic andfunctional outcomes of partial gland ablation with high intensity focusedultrasound for localized prostate cancer.J Urol. 2019;201:113–9.

46. Tourinho-Barbosa RR, Sanchez-Salas R, Claros OR, et al. Focal therapy for localized prostate cancerwith either high intensity focused ultrasound or cryoablation: a single institution experience.J Urol. 2020;203:320–30.

47. Clyne M. Prostate cancer: prostatic swelling and shift upon HIFU. Nat Rev Urol. 2013;10(6):306.

48. Shoji S, Uchida T, Nakamoto M, et al. Prostate swelling and shift during high intensity focused ultrasound: implication for targeted focal therapy. J Urol. 2013;190(4):1224–1232.

49. Fujihara A, Ukimura O. Focal therapy of localized prostate cancer. Int J Urol. 2022 Aug 22. doi: 10.1111/iju.14991. Epub ahead of print. PMID: 35996758.

50. El Fegoun AB, Barret E, Prapotnich D, et al. Focal therapy with high-intensity focused ultrasound for prostate cancer in the elderly. A feasibility study with 10 years follow-up, Int Braz J Urol. 2011; 37(2):213–219, discussion 220–222.

51. Ahmed HU, Dickinson L, Charman S, et al. Focal ablation targeted to the index lesion in multifocal localised prostate cancer: a prospective development study. Eur Urol. 2015;68(6):927–936.

52. Feijoo ER, Sivaraman A, Barret E, et al. Focal high-intensity focused ultrasound targeted hemiablation for unilateral prostate cancer: a prospective evaluation of oncologic and functional outcomes. Eur Urol. 2016;69(2):214–220.

53. Ganzer R, Hadaschik B, Pahernik S, et al. Prospective multicenter phase ii study on focal therapy (hemiablation) of the prostate with high intensity focused ultrasound. J Urol. 2018;199(4):983–989.

54. Rischmann P, Gelet A, Riche B, et al. Focal high intensity focused ultrasound of unilateral localized prostate cancer: a prospective multicentric hemiablation study of 111 patients. Eur Urol. 2017;71(2):267–273.

55. van Velthoven R, Aoun F, Marcelis Q, et al. A prospective clinical trial of HIFU hemiablation for clinically localized prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2016;19(1):79–83.

56. Guillaumier S, Peters M, Arya M, et al. A multicentre study of 5-year outcomes following focal therapy in treating clinically significant nonmetastatic prostate cancer. Eur Urol. 2018;74: 422–9.

57. Stabile A, Orczyk C, Hosking-Jervis F, et al. Medium-term oncological outcomes in a large cohort of men treated with either focal or hemiablation using high-intensity focused ultrasonography for primary localized prostate cancer. BJU Int. 2019;124(3):431–40.

58. Burtnyk M, Hill T, Cadieux-Pitre H, et al. Magnetic resonance image guided transurethral ultrasound prostate ablation: a preclinical safety and feasibility study with 28-day followup. J Urol. 2015;193(5):1669–1675.

59. Chin JL, Billia M, Relle J, et al. Magnetic resonance imaging-guided transurethral ultrasound ablation of prostate tissue in patients with localized prostate cancer: a prospective phase 1 clinical trial. Eur Urol. 2016;70(3):447–455.

60. Onik G, Mikus P, Rubinsky B. Irreversible electroporation: implications for prostate ablation. Technol Cancer Res Treat. 2007;6(4):295–300.

61. Murray KS, Ehdaie B, Musser J, et al. Pilot study to assess safety and clinical outcomes of irreversible electroporation for partial gland ablation in men with prostate cancer. J Urol .2016;196(3):883–890.

62. Valerio M, Dickinson L, Ali A, et al. Nanoknife electroporation ablation trial: a prospective development study investigating focal irreversible electroporation for localized prostate cancer. J Urol. 2017;197(3 Pt 1):647–654.
63. van den Bos W, Scheltema MJ, Siriwardana AR, et al. Focal irreversible electroporation as primary treatment for localized prostate cancer. BJU Int. 2018;121:716–24.
64. Blazevski A, Amin A, Scheltema MJ, et al. Focal ablation of apical prostate cancer lesions with irreversible electroporation (IRE). World J Urol. 2021;39(4):1107–14.
65. Azzouzi AR, Barret E, Moore CM, et al. TOOKAD® Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer. BJU Int. 112(6):766–774, 2013
66. Vakrat-Haglili Y, Weiner L, Brumfeld V, et al. The microenvironment effect on the generation of reactive oxygen species by Pd-bacteriopheophorbide. J Am Chem Soc. 2005;127(17):6487–6497.
67. Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, et al. Padeliporfin vascular- targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open- label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2017;18:181–91.
68. Oto A, Sethi I, Karczmar G, et al. MR imaging-guided focal laser ablation for prostate cancer: phase I trial. Radiology. 2013;267(3):932–940.
69. Bomers JGR, Cornel EB, Futterer JJ, et al. MRI-guided focal laser ablation for prostate cancer followed by radical prostatectomy: correlation of treatment effects with imaging. World J Urol. 2017;35(5):703–711.
70. Natarajan S, Raman S, Priester AM, et al. Focal laser ablation of prostate cancer: phase I clinical trial. J Urol. 2016;196:68–75.
71. Eggener SE, Yousuf A, Watson S, Wang S, Oto A. Phase II evaluation of magnetic resonance imaging guided focal laser ablation of prostate cancer. J Urol. 2016;196:1670–5.
72. Lepor H, Llukani E, Sperling D, Futterer JJ. Complications, recovery, and early functional outcomes and oncologic control following in-bore focal laser ablation of prostate cancer. Eur Urol. 2015;68: 924–6.
73. Natarajan S, Jones TA, Priester AM, et al. Focal laser ablation of prostate cancer: feasibility of magnetic resonance imaging-ultrasound fusion for guidance. J Urol. 2017;198(4):839–847.
74. Walser E, Nance A, Ynalvez L, et al.Focal laser ablation of prostate cancer: results in 120 patients with low- to intermediate-risk disease. J Vasc Interv Radiol. 2019;30(3):401–9.e2.
75. King MT, Nguyen PL, Boldbaatar N, et al. Long-term outcomes of partial prostate treatment with magnetic resonance imaging- guided brachytherapy for patients with favorable-risk prostate cancer. Cancer. 2018;124:3528–35.
76. Gutman S, Merrick GS, Butler WM, et al. Severity categories of the International Prostate Symptom Score before, and urinary morbidity after, permanent prostate brachytherapy. BJU Int. 2006;97(1):62–68.
77. Hindson BR, Millar JL, Matheson B. Urethral strictures following high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: analysis of risk factors. Brachytherapy. 2013;12(1):50–55.
78. Scheltema MJ, Postema AW, de Bruin DM, et al. Irreversible electroporation for the treatment of localized prostate cancer: a summary of imaging findings and treatment feedback. Diagn Interv Radiol. 2017;23(5):365–370.
79. Polascik TJ, Amin MB. Surveillance after focal therapy. In Sanchez-Salas R, Desai M, editors: Image-guided therapy in urology. SIU-ICUD Joint Consultations, Melbourne, Australia. 2015, Societé Internationale d'Urologie.
80. van den Bos W, de Bruin DM, van Randen A, et al. MRI and contrast-enhanced ultrasound imaging for evaluation of focal irreversible electroporation treatment: results from a phase I-II study in patients undergoing IRE followed by radical prostatectomy. Eur Radiol. 2016;26(7):2252–2260.
81. Tay KJ, Amin MB, Ghai S, Jimenez RE, Kench JG, Klotz L. Surveillance after prostate focal therapy. World J Urol. 2019;37(3):395–405.

Radikal Retropubik Prostatektomi

Mustafa ATAK, Bülent AKDUMAN

57 Bölüm

TARİHÇE

Prostat kanseri, erkeklerde görülen solid tümörler içerisinde en sık olanıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 200.000 yeni vaka teşhis edilmekte ve bu hastaların yaklaşık %20'si teşhis anında metastaz göstermektedir. Prostat kanserinin başarılı tedavisi için erken teşhis çok önemlidir. Hastalık lokalize evrede tespit edildiğinde aktif izlem, ablatif tedaviler, radyoterapi veya cerrahi ile küratif olarak tedavi edilebilir (1). Günümüzde, üç ana terapötik seçeneğin her biri için nomogramlar mevcuttur: Radyasyon tedavisi, brakiterapi ve radikal prostatektomi. Bunlar her modalite için beklentileri belirlemeye yardımcı olurlar (1-3) Bu tedavi seçeneklerinden Radikal Prostatektomi halen en çok tercih edilen yöntemdir.

Basit prostatektomi için retropubik yaklaşım ilk olarak 1947'de Millin (2) tarafından tanımlanmış olmasına rağmen, yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle radikal prostatektomi için yaygın olarak kabul görmemiştir. Ancak Walsh'ın anatomik yaklaşımı tanımlamasından bu yana, radikal retropubik prostatektomi tekrar popülarite kazanmıştır. Retropubik radikal prostatektominin avantajları, daha düşük pozitif cerrahi sınır oranı, nörovasküler demetlerin daha iyi korunması ve daha az rektal yaralanmadır. Ayrıca, aynı seansta pelvik lenfadenektomi de yapılabilir. Radikal retropubik prostatektomideki teknik iyileştirmeler, daha düşük üriner inkontinans ve erektil disfonksiyon oranları, daha az kan kaybı ve daha kısa hastanede kalış süreleri ve daha düşük pozitif cerrahi sınır oranları ile sonuçlanmıştır.

OPERASYON ÖNCESİ DANIŞMANLIK

Operasyon öncesinde hastalar, tercihen eşleri veya diğer aile bireyleri ile birlikte, danışmanlık için yüz yüze görüşülmelidir. Detaylı bir anamnezin yanı sıra sistemik muayene ve aile öyküsü gibi yaşam beklentisini etkileyebilecek komorbid faktörler de değerlendirilmelidir. Düşük risk grubundaki bir cerrahi aday için, 15-20 yıllık bir

yaşam beklentisi kabul edilebilir bir durum iken, orta ve yüksek risk grubunda bu yaşam beklentisi daha aşağılara çekilebilir. Diğer bir şekilde ifade etmek gerekirse yaş tek başına tedavi seçimi için bir faktör olarak kullanılmamalıdır. Prostat kanseri tedavi seçeneklerinin artıları ve eksileri ile ilgili bilgilerin tarafsız yorumlanmasını sağlamak üroloğun görevi olmalıdır (4).

Prostat biyopsi slaytlarının deneyimli bir genitoüriner patolog ile gözden geçirilmesi, kalite güvencesini ve preoperatif planlamanın doğruluğunu en üst düzeye çıkarmada kritik bir adımdır (5).

Gleason skoru 7 veya daha düşük, PSA < 10 ve evre T2a veya daha düşük hastalar için kemik taraması veya lenf nodu görüntülemesine ihtiyaç yoktur. Bu gruptaki hastalarda tedavi seçeneği radikal perineal prostatektomi de düşünülebilir (6). Son yıllarda artan tecrübe ve teknik gelişmelere paralel kan transfüzyonu ihtiyacı çok nadirdir (7).

Bilgilendirilmiş onam formu alınırken operatif mortalite ve majör/minör komplikasyon riskleri söylenmelidir (8). Yine yaşam kalitesi indeksi hakkında da bilgi verilmelidir (9). Pozitif cerrahi sınırlar, PSA nüksü riskini ve ek tedavi ihtiyacını artırır (10). Nörovasküler demetin korunması ve cerrahi öncesi potens gibi birçok faktör radikal prostatektomi sonrası potensin geri dönüşümünde rol oynar (11). Fosfodiesteraz inhibitörlerine yanıt için her iki sinirin de korunması gereklidir (12 13). Ancak potensin korunmasında sinir korumak tek etken değildir (14-18).

ANATOMİK HUSUSLAR

Prostatın anatomik özelliklerinin bilinmesi operasyonun başarısı için zorunludur. Pelvik fasya, arkus tendineusta obturator internus kasından medial olarak yansır. Fasyanın bir yaprağı mediale doğru uzanır ve kalınlaşarak prostatın iç ve yan yüzeylerini kaplayan bir kılıf oluşturur. Bu yapı endopelvik fasya olarak bilinir. Endopelvik fasya, prostatın posterolateral kenarında Denonvilliers fasyası ile birleşir. Endopelvik fasyanın anatomik önemi sadece prostatı desteklemesinde değil, aynı zamanda lateral yansımalarının altında, bezin vasküler ve lenfatik beslenmesinin çoğunu içermesinde yatmaktadır.

Puboprostatik bağlar, endopelvik fasyanın, bezi destekleyen ve prostat kapsülü ile karışan pubik kemikten ön yansımasını temsil eder. Pubopostatik bağlar avasküler yapılardır. Bu bağlar, pubisin alt kenarına, kıkırdaklı simfizin lateraline yapışıktır ve prostatik tarafta, prostatovezikal bileşkede endopelvik fasyanın lateral yaprakları ile karışırlar. Puboprostatik ligamanların keskin bölünmesi, düz kas bileşeni nedeniyle geri çekilmelerine neden olur.

Denonvilliers fasyası, seminal veziküllerin arka yüzeyi, prostat, mesane ve ön rektal duvar arasında yer alır. Denonvilliers fasyasının arka tabakası, ventral rektal yüzeyin üzerini örten ve dış uzunlamasına kas sistemi ile iç içe geçmiş bir areolar ve yağlı rektal fasya tabakasıdır. Fetustaki peritoneal çıkmazın kalıntısı rektal fasyanın önünde yer alır. Bu tabaka Denonvilliers fasyasının ön tabakası olarak bilinir. Bu ön tabaka ayrılır ve bir yaprak seminal veziküllerin, vasa ve prostatik kapsülün arka yüzeyinin üzerinden kaudal olarak geçer. Daha sonra prostatın tepesinde ön tabakayla buluşacak şekilde uzanır. İkinci yaprak, seminal veziküllerin ventral yüzeyi üzerinden mesane

tabanına uzanır, burada mesanenin fundusu üzerinde superior olarak yansır ve daha sonra birinci yaprak ile birleşir. Prostatı ön rektal duvardan ayırma girişiminde tercih edilen düzlem, Denonvilliers fasyasının ön ve arka tabakaları arasındadır.

İnferior vezikal arter, seminal veziküllerin alt, arka uzantısına, mesane ve prostat tabanına küçük dallar sağlar. İki büyük prostat arter grubunu belirler: Üretral kapsüler gruplar; üretral damarlar prostata posterolateral veziko-prostatik bileşkeden girerek bezin vezikal boynuna ve periüretral kısma arteriyel beslenme yapar. Kapsüler dallar; lateral pelvik fasyada pelvik yan duvar boyunca ilerler ve prostatın posterolateralinde ilerleyerek prostatın dış kısmını beslemek için ventral ve dorsal olarak uzanan dallar oluşturur.

Prostatın venöz drenajı Santorini pleksusuna yapılır. Derin dorsal ven, corpora cavernosa arasındaki Buck fasyasının altından penisi terk eder ve ürogenital diyaframa nüfuz ederek üç ana dala ayrılır; yüzeysel, sağ ve sol lateral venöz pleksuslar. Puboprostatik bağlar arasında dolaşan yüzeyel dal, mesane boynu ve prostatın üzerinde yer alan merkezi bir damardır. Lateral pleksuslar posterolateral olarak hareket eder ve pudental, obturator ve vezikal pleksuslarla serbestçe iletişim kurar. Bu pleksuslar, diğer venöz sistemlerle, internal iliyak vene boşalan inferior vezikal vene kadar bağlantı kurar.

Pelvik organların ve dış genital organların otonomik innervasyonu, sakral merkezden çıkan parasempatik visseral efferent preganglionik lifler, nervi erigentes (S2-S4) ve torakolomber merkezden gelen sempatik liflerden (T11-L2) oluşan pelvik pleksustan kaynaklanır. Pelvik pleksus üreter, mesane, prostat, seminal üretra ve korpus kavernozayı innerve eden viseral dallar sağlar. Somatik motor aksonları içeren dallar, levator ani, koksigeus ve çizgili üretral kas sistemini beslemek için pelvik pleksustan geçer. Prostatı innerve eden sinirler prostat kapsülünün ve Denonvilliers fasyasının dışına çıkarak prostata girdikleri kapsülü delip geçene kadar ilerlerler. Membranöz üretra ve corpora cavernosa'nın dalları, ayrıca prostat ve rektum arasındaki lateral pelvik fasyada dorsolateral olarak prostatın dışına çıkar. Membranöz üretra seviyesinde, saat 3 ve 9 yönünde hareket ederler. Ürogenital diyaframı deldikten sonra corpora cavernosa'ya girmeden önce dorsal penil arter ve dorsal penil sinirin arkasından geçerler.

TEKNİK TARTIŞMALAR

Operasyon öncesi rutin bağırsak hazırlığına gerek yoktur. Operasyon öncesi ve operason sonrasını takiben 48 saat antibiyotik profilaksisi yeterlidir. Pulmoner emboli ve derin ven trombozu riskini azaltmak için düşük doz heparin kullanımını önermemekle beraber basınçlı çorap uygulanmasını ve erken mobilizasyonu tavsiye etmekteyiz.

Konumlandırma

Hasta, supin olarak Trendelenburg pozisyonunda belden hafif fleksiyon verilerek konumlandırılır. Böylece bağırsakların cerrahi alan içine gelmesi önlenir. 20 F Foley katater üreradan steril bir şekilde ilerletilerek balonu 10 cc şişirilerek serbest drenaja bırakılır.

İnsizyon ve Görüş alanı

Umblikusun hemen altından pubik kemiğinin üstüne kadar orta hat insizyonu yapılır. Cilt ve cilt altı tabakaları geçildikten sonra fasya orta hatta bölünür ve rektus kasları künt olarak yana doğru açılır. Pirimidialis kası, pubik kemiği ortaya çıkana kadar insizyonun alt kısmında bölünür. İnce transvers fasya mesane ve periton üzerinde bölünür, bu sırada ekstraperitoneal Retzius boşluğuna giriş kolaylıkla sağlanabilir. Cerrahın eli veya bir tampon çubuk mesaneyi pelvik yan duvarlardan temizlemek için kullanılabilir. Pelvik lenf nodu diseksiyonları için tercih edilen bir ekartör sistemi kurulur, karın duvarı/rektus kası pelvik yan duvarın ötesine lateral olarak geri çekilir, mesane medial olarak geri çekilir ve iliak damarların üzerindeki peritoneal cep veni açığa çıkarmak için üste doğru geri çekilir.

LENF NOD DİSEKSİYONU

Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu yapılması önerilmektedir. Obturator, hipogastrik, eksternal ve common iliak lenf nodları aort bifurkasyona kadar çıkarılmalıdır. Özellikle diseksiyon esnasında obturator sinir hasarı vermemek önemlidir. Bu nedenle obturator sinir identifikasyonu sağlanmalıdır. Yine obturator sinirin altına inmekten kaçınılmalıdır. Aksi taktirde kanama artabilir. Frozen yapmaya gerek yoktur. Özellikle oligometastatik hastalık tanımının popüler olduğu günümüzde lenf nodunun durumuna bakılmaksızın radikal prostatektomiye devam edilmelidir (19,20).

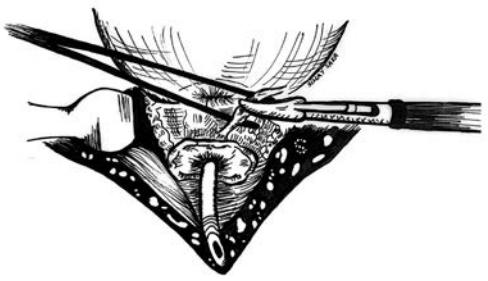
PROSTATEKTOMİ

Lenf nodu diseksiyonundan sonra, prostat diseksiyonu başlar. Düşük risk grubundaki hastalara lenf nodu diseksiyonu yapmadığımız için operasyona direkt olarak prostat diseksiyonu ile devam edebiliriz. Bunu antegrad ve retrograd olmak üzere iki şekilde yapabiliriz. Bu bölümde antegrad diseksiyonu tanımlayacağız. İlk aşama mesane boynunun prostattan ayrılmasıdır. Foley katetere hafif traksiyon uygulayarak balonunu diğer elimizin işaret parmağıyla palpe ettikten sonra koter ile mesane boynu ve prostat arasındaki hat işaretlenir. Bu aşamada doğru planda olmak çok önemlidir. Çünkü bu hattı mesane üzerinde işaretlersek mesane boynu koruyucu yaklaşımı yapamayız, doğrudan mesane içine gireriz. Diğer taraftan prostat üzerine işaretlersek geride prostat dokusu bırakabiliriz. İşaretleme sırasında beklenenden fazla kanama olması prostatın üzerinde olabileceğimizin bir işareti olabilir. İşaretlemenin ardından insizyon derinleştirilirken dikkatli olunmalıdır. Fındık ile her iki yöne de fraksiyon yapılarak prostat ve mesane arasındaki plandan ilerlenir. Kontrollü gitmek amacı ile lateral direksiyon sırasında 5mm'lik LigaSure kullanılabilir (Şekil 1). Yine Babcock klemp ile sonda balonunun distalinden tutularak traksiyona yardım edilebilir. Üretra karşımıza çıktıktan sonra bisturi ile üretranın üst kısmı kesilir. Sonda balonu boşaltılır ve ucu dışarı alınır. Kaba klemp ile tutularak distale doğru traksiyon yapılır. Üretranın posterior yüzü bu aşamada koter yardımı ile diseke edilir. Yine bu diseksiyon, prostat yönüne U şekilde olacak şekilde ilerletilir. Bu aşamada vaz deferensi gör-



Şekil 1. Mesane ve prostat arasındaki alanın diseksiyonu

memiz bizim doğru planda olduğumuzun göstergesidir. Vaz deferensler her iki tarafta da künt diseksiyon ve koter yardımı ile diseke edilerek LigaSure ile tutulur ve kesilir (Şekil 2). Sonrasında vas deferens Babcock klemp ile yukarı doğru çekilerek seminal veziküller diseke edilir. Yukarı yönde yaptığımız traksiyon ile Denonvilliers fasyasının anterior katının posterior yaprağına keskin diseksiyon ile girilir. İşaret parmağı ile bu plana girerek laterale doğru her iki yana da künt diseksion yapılır. Bu künt diseksiyon ile apekse kadar ilerlemek mümkündür. Yine nörovasküler yapılar da laterale doğru çekilerek zarar görmesi engellenmiş olur. LigaSure prostata mümkün olduğunca yakın konumlandırılarak lateral pediküller



Şekil 2. Vaz deferensin diseksiyonu

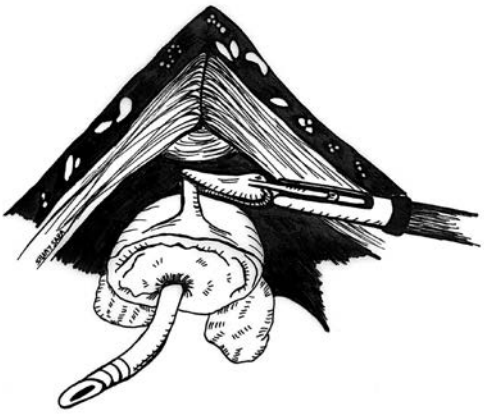


Şekil 3. Lateral pedikülün diseksiyonu

kesilir (Şekil 3). Apekse doğru ilerlenirken yine LigaSure yardımı ile endopelvik fasya geçilir (Şekil 4). Bu aşamada puboprostatik ligamentler idantifiye edilerek kesilir. Dorsal ven de 10 mm lik LigaSure kullanılarak güvenle kesilebilir (Şekil 5). Çok nadiren Ligasure bu aşamada yeterli olmayabilir. O taktirde kanama kontrolü için suture etmek gerekebilir. Diseksiyon ilerletilerek üretraya



Şekil 4. Endopelvic fasyanın açılması



Şekil 5. Derin dorsal venin ligasyonu

ulaşılır. Üretra bisturi yardımı ile keskin diseke edilir. (Bu aşamada üreranın anterior yüzü kesildikten sonra anastomoz sütürlerini daha kolay atabilmek için, posterior yüzü tamamen kesilmeden; 2, 4, 6, 8, 10 ve 12 hizasında olacak şekilde 2/0 monocryl sütürler geçilir. Üreranın posterior yüzü de kesildikten sonra anastomoza geçilir. 4, 6 ve 8 suturleri geçildikten sonra 20 F Foley kateter takılır ve balonu 15 cc olacak şekilde şişirilir. Takiben 10, 2 ve 12 sütürleri geçilir. Masanın pozisyonu nötr olacak şekilde düzeltildikten sonra geçilen sütürler arada diğer katlar girmeyecek şekilde dikkatlice oturtulur. Katlar anatomik plana uygun şekilde kapatılarak işleme son verilir.

POSTOPERATİF TAKİP

Ameliyat sonrası dönemde viral bulguların takibinin yanısıra idrar çıkışının ve renginin takibi de önemlidir. İdrar rengi berrak olmalıdır. Ameliyat sonrası ilk gün hafif sondaya traksiyon uygulanabilir. Hemoglobin ve böbrek fonksiyonları takip edilmelidir. Artan tecrübe ve Ligasure kullanımına bağlı olarak son yıllarda kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulmamaktadır. Yine de gereklilik durumunda eritrosit süspansiyonu verilebilir. Mobilizasyon derin ven trombozu riskini azaltmak için mümkün olduğunca erken olmalıdır. Yine hastanın rejimine mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Yara bakımı steril bir şekilde yapılır ve genellikle postop ikinci günde dreni alınır. Foley kateterin 2-3 hafta sonra sistografi çekilerek kaçak olmadığının görülmesinden sonra alınmasını önermekteyiz.

KOMPLİKASYONLAR

Radikal prostatektomi komplikasyonları intraoperatif komplikasyonlar, erken postoperatif komplikasyonlar ve geç postoperatif komplikasyonlar olarak gruplandırılabilir. Radikal prostatektomi sırasında en sık görülen intraoperatif komplikasyon kanamadır. Dorsal ven kompleksinin ve periprostatik fasyanın anatomisinin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılması, kanamadan sorumlu damarları kontrol etmek için tekniklerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Kan kaybını azaltmak için önemli adımlar, dorsal ven kompleksi ve anterior periprostatik venlerin tam kontrolü, nörovasküler demetlerden prostate, posterolateral olarak küçük dalların tanımlanması, kontrolü ve mesane tabanı ile seminal veziküller arasında bulunan birçok küçük damarın kontrolü ile seminal veziküllerin ve vazın diseksiyonudur. Serimizde LigaSure™ damar mühürleme sistemi kullanımı ile tahmini kan kaybı önemli ölçüde azaltılmıştır. Bu amaçla başka damar mühürleme sistemleri de kullanılabilir. Bu teknikle ortalama kan kaybı genellikle 300 ml'nin altındadır. Bu

nedenle kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulmamaktadır.

Rektal yaralanma, üreter yaralanması ve obturator sinir yaralanması daha az görülen intraoperatif komplikasyonlardır. Rektum ve Denonvilliers fasyası arasında bir düzlem geliştirirken nadiren rektal yaralanma meydana gelebilir. Radyasyon tedavisinden sonra kurtarma prostatektomisi geçiren hastalarda rektal yaralanma riski daha yüksektir. Rektal yaralanma oluştuğunda kesi kenarları tazelendikten sonra rektum iki kat kapatılmalıdır. Vezikoüretral fistül riskini azaltmak için rektal yaralanma ile vezikoüretral anastomoz arasına omentumun yerleştirilmesi önerilir. İşlem sonunda anal sfinkter dilate edilmelidir. Üreter yaralanmaları ve obturator sinir yaralanmaları oldukça nadirdir. Üreter yaralanması meydana gelirse, üreterin yeniden implantasyonu yapılmalıdır. Obturator yaralanması, absorbe olmayan ince sütürler kullanılarak reanastomoz ile yönetilmelidir.

Postoperatif erken dönemde pulmoner emboli veya derin ven trombozu, idrar kaçağı, yara enfeksiyonu ve kateter kaybı görülebilir. Radikal prostatektomi sonrası hastaların yaklaşık %2'sinde pulmoner emboli ve derin ven trombozu ortaya çıkar. Daha kısa anestezi süresi, erken postoperatif ambulasyon ve daha kısa hastanede kalış süresinin tromboembolik komplikasyonları azaltması olasıdır. Sıralı kompresyon cihazları ve minidoz heparin gibi önleyici tedbirlerin faydası henüz tam olarak belirlenmemiştir. Pıhtı tutulması, kateter tıkanması veya anastomozun bozulması ameliyat sonrası erken dönemde kaçak nedeni olabilir. Kaçak meydana geldiğinde, kateter drenajı ile retropubik drenajın bir kombinasyonu, kaçağın kısa sürede kapatılmasını sağlayabilir. Hastanın önemli hematürisi varsa, drenajı sürdürmek için kateterin periyodik olarak hafifçe irrigasyon yapılmalıdır. Operasyon sonrası erken dönemde anastomoz tam olarak ayrılsa bile üretral katater yerinde olduğu sürece uzun dönemde tam iyileşme gerçekleşebilir. Anastomozun önemli ölçüde bozulması mesane boynu kontraktürü riskini arttırır. Önemli idrar ekstravazasyonu, kanama veya aşırı deri altı yağ tabakası mevcudiyeti, yara enfeksiyonu için daha büyük risk oluşturur. Yara enfeksiyonu için yüksek riskli hastalarda ciltin nispeten gevşek yaklaştırılması veya suprafasyal subkutan dren kullanılması, seröz sıvının drenajına izin vererek sıvı toplama riskini azaltır. Retansiyon veya şiddetli hematüri durumunda kateter değişimi yerine açık veya kapalı suprapubik sitostomi yerleştirilmesi düşünülmelidir.

İnkontinans, impotans ve mesane boynu kontraktürü geç postoperatif komplikasyonlardır. Eksternal çizgili sfinkterin korunması, inkontinans riskini en aza indirmede oldukça önemlidir. Mesane boynu ve intrinsik üretral mekanizma, pasif olarak kontinansın korunmasından sorumludur. Genç yaştaki hastalarda inkontinans riski daha azdır. İleri yaş, diyabet, kronik hipertansiyon, kalp damar hastalığı, birden fazla ilaç kullanımı ve ameliyat öncesi azalmış potens, ameliyat sonrası impotans riskini arttırır. Sinirlerin bilateral korunması ile bu risk azalır. Mesane boynu kontraktürü riski genellikle anastomoz kaçağı sonucu artar. Tedavisinde üretral dilatasyon genellikle etkilidir.

KAYNAKLAR

1. Kattan MW, Potters L, Blasko JC et al. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology 2001; 58:393-9*
2. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA et al. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of theree – dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J. Clin. Oncol.2000;18:3352 -9.*
3. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J. Clin. Oncol. 1999; 17: 1499- 507.*
4. Schellhammer PF. Patient counseling regarding treatment of T1/2 (A/B) prostate cancer. *Am. J. Clin. Oncol. 1995;18:532 -7.*
5. Murphy WW, Rivera – Ramirez I, Luciani LG et al. Second opinion of anatomical pathology: a complex issue not easily reduced to matters of right and wrong. *J. Urol.2001;165:1957-9*
6. Bluestein DL, Bostwick DG, Bergstralh EL et al. Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with prostate cancer. *J. Urol. 1994; 151:1315 -20*
7. Nieder AM, Rosemblum N, Lepor H. Comparison of two different does of preoperative recombinant erythropoietin in men undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology 2001;57:737-41*
8. Lepor H, Neider AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. *J.Urol.2001; 166:1729-33*
9. Davis JW, Kuban DA, Lynch DF et al. Quality of life after treatment for localized prostate cancer: differences based on treatment modality. *J. Urol. 2001;166:947-52*
10. Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM et al. Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment: data from the CaPSURE database *J. Urol. 2000;163:1171-7*
11. Rabani F, Stapleton AM, Kattan MW et al. Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. *J.Urol. 2000; 164:1929-34*
12. Zagaja GP, Mhoon DA, Aikens JE at al. Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology 2000;56:631-4*
13. Zippe CD, Jhaveri FM, Klein EA et al. Role of Viagra after radical prostatectomy. *Urology 2000;55:241 -5.*
14. Walsh PC. Nerve grafts are rarely necessary and are unlikely to improve sexual function in men undergoing anatomic radical prostatectomy. *Urology 2001;57:1020 -4.*
15. Vaidya A, Hawke C, Tiguert R. et. al. Intraoperative T staging in radical retropubic prostatectomy: is it reliable? *Urology 2001;57:949-54*
16. Bastacky SI, Walsh PC, Epstein JI. Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. Am. *J. Surg. Pathol. 1993 ;17: 336 -41*
17. D'Amico AV, Wu Y, Chen MH et al. Perineural invasion as a predictor of biochemical outcome following radical prostectomy for select men with clinically localized prostate cancer. *J Urol. 2001; 165:126 -9.*
18. Graefen M, Haese A, Pichlmeier U et al. A validated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol. 2001 ;165:857-63.*
19. Messing EM, Manola J, Sarosdy M et. al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node- positive prostate cancer. *N.Engl. J.Med. 1999;341:1781-8.*
20. Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute ML et al. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol. 1999;161:1223-7.*

Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi

Kasım Emre ERGÜN, Bülent SEMERCİ

58 Bölüm

Testosteronun prostat kanseri (PCa) gelişimindeki rolü çok uzun yıllardır bilinmektedir ve androjen deprivasyon tedavisi (ADT), metastatik PCa'da ilk basamak tedavi olarak uygulanmaktadır. Bilindiği gibi, metastatik PCa'nın doğal seyrinde bir aşamadan sonra hastalık kastrasyon dirençli hale gelmektedir. Bu bölümde metastatik hormon duyarlı PCa tedavisi tartışılacaktır.

1. METASTATİK PCA'DA RİSK GRUPLARI VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Çeşitli çalışmalarda yalnızca ADT ile, yeni tanı almış metastatik hastalarda ortanca sağkalımın yaklaşık 42 ay olduğu gösterilmiştir. Öte yandan M1 hastalar oldukça heterojen olduğu için çeşitli prognostik faktörler belirlenmeye çalışılmıştır. Bunlar; kemik metastazı sayısı ve yerleşimi, viseral metastaz varlığı, ISUP derecesi, performans durumu, ilk PSA ve alkalen fosfataz düzeyleridir.

CHAARTED (Chemo-Hormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer) çalışmasında hastalık hacminin potansiyel belirleyici faktör olduğu gösterilmiştir. Buna göre, viseral metastaz varlığı ya da en az biri vertebra veya pelvis dışında olmak üzere ≥4 kemik metastazı varlığı, yüksek hacimli ve yüksek riskli hastalık olarak tanımlanmıştır. LATITUDE çalışmasında, ≥3 kemik metastazı, viseral metastaz ve ≥ ISUP derece 4 durumlarından en az ikisinin olması yüksek riskli hastalık olarak ifade edilmiştir.

SWOG 9346 çalışmasında ise, ADT başlandıktan sonra 7. ayda PSA <0,2 ng/mL olmasının prognostik gösterge olduğu belirtilmiştir.

2. HORMONAL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Androjen deprivasyonu iki yöntemle uygulanabilmektedir: i) testiküler androjen sekresyonunun baskılanması; ii) dolaşımdaki androjenlerin reseptör düzeyinde inhibe edilmesi. Komplet (maksimal ya da total) androjen blokajı (CAB) ise bu iki yöntemin kombine edilmesidir.

2.1. Testosteron Düşürücü Tedavi (Kastrasyon)

Güncel ölçüm yöntemleri ile cerrahi kastrasyon sonrası testosteron düzeyinin ortalama 15 ng/dl olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla kastrasyon düzeyi olarak 20 ng/dL (1 nmol/L) değerinin kullanılması uygun bir yaklaşım olacaktır. Çeşitli çalışmalarda 50 ng/dL'den düşük testosteron seviyesi elde edildiğinde daha iyi sonuçlar alındığı gösterilmiştir. Öte yandan, kastrasyon düzeyi olarak düzenleyici otoritelerce ve klinik çalışmalarda tarihsel değer olan <50 ng/dL (1,7 nmol/L) düzeyi kabul edilmektedir.

2.1.1. Bilateral Orşiektomi

Basit, ucuz ve komplikasyon oranı düşük bir yöntemdir. Çoğunlukla 12 saatten daha kısa sürede olmak üzere kastrasyon düzeyine en hızlı ulaşılan yöntemdir. Öte yandan, geri dönüşsüz olması nedeni ile aralıklı tedavi için uygun değildir.

2.1.2. Östrojenler

Düşük dozlarda dahi görülebilen tromboembolik komplikasyonlar nedeni ile standart ilk basamak tedavide düşünülmemelidir.

2.1.3. LHRH Agonistleri

Günümüzde, ADT'nin temelini uzun etkili LHRH agonistleri oluşturmaktadır. Sentetik LHRH analoglarının 1-3-6 aylık depo formları bulunmaktadır. İlk uygulama sonrası iki ya da üçüncü gün başlayıp bir haftada sonlanan, LH ve FSH'da geçici bir artış meydana gelerek "testosteron dalgalanması" ya da "flare-up fenomeni" denilen durum meydana gelir. Bu dönemde, kemik ağrılarında artma, akut mesane çıkım obstrüksiyonu, obstrüktif böbrek yetmezliği, spinal kord kompresyonu ve hiperkoagulabiliteye bağlı kardiyovasküler ölüm gibi çok şiddetli klinik alevlenme etkileri görülebilir. Genelde dört hafta süreyle verilen eş zamanlı antiandrojen tedavi ile klinik alevlenme insidansı azalmakta, fakat risk tamamen ortadan kalkmamaktadır.

Kronik LHRH uygulaması ile LHRH reseptörlerinde down-regülasyon olmakta, LH ve FSH sekresyonu ve sonuçta testosteron üretimi baskılanmaktadır. Genelde kastrasyon düzeyine 2-4 haftada ulaşılmaktadır. Tüm preperatların benzer etkinlikte olduğu kabul edilmektedir.

2.1.4. LHRH Antagonistleri

LHRH antagonistleri, hızlıca LHRH reseptörlerine bağlanarak, alevlenme olmaksızın LH, FSH ve testosteron düzeylerinde hızlı bir düşüş meydana getirirler. Etki şekilleri nedeniyle uzun etkili depo formları bulunmaz, ancak aylık formülasyonları vardır.

Bir LHRH antagonisti olan degarelix ile genelde üçüncü günde kastrasyon düzeyine ulaşılmaktadır. FDA onayı alan relugolix de bir oral LHRH antagonistidir.

2.1.5. Anti-androjenler

İki grup anti-androjen bulunmaktadır: i) steroidal (örn. siproteron asetat, megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat); ii) nonsteroidal ya da pür (örn. nilutamid, flutamid, bikalutamid).

2.1.5.1. Steroidal anti-androjenler

Bunlar hidroksiprogesteronun sentetik deriveleridir. Nonfamakolojik yan etkileri arasında kardiyovasküler toksisite ve hepatotoksisite bulunmaktadır.

2.1.5.2. Non-steroidal anti-androjenler

Nilutamid, flutamid ya da bikalutamid ile uygulanan anti-androjen monoterapi ile testosteron sekresyonu baskılanmadığı için libido, fiziksel performans ve kemik mineral dansitesinin genelde korunduğu kabul edilmektedir. Bikalutamidin güvenlik ve tolerabilite profilinin flutamid ve nilutamidden iyi olduğu gösterilmiştir. CAB için 50 mg/gün, monoterapi için 150 mg/gün kullanılır. Anti-androjen yan etki olarak jinekomasti (%70) ve göğüs ağrısı (%68) sık görülürken, LHRH analoglarına göre (muhtemelen LHRH antagonistlerine de) kemik korunması açısından üstündür. Öte yandan, her üç ajan da fatal olabilecek karaciğer toksisitesi yapabileceğinden düzenli karaciğer enzim takibi yapılmalıdır.

2.1.6. Androjen Reseptör Yolağını Hedefleyen Ajanlar (Yeni Anti-androjen Ajanlar)

Metastatik hormon duyarlı PCa'da, ADT'ye ek olarak abirateron asetat+prednisolon, apalutamid ve enzalutamid FDA tarafından ruhsatlandırılmıştır.

2.1.6.1. Abirateron asetat

Abirateron asetat, CYP17 blokajı yaparak, testosteron sentezini adrenal düzeyinde ve kanser hücrelerinin içinde (intrakrin mekanizma) baskılar ve intraselüler testosteron düzeyi anlamlı olarak azalır. İlaçla uyarılmış hiperaldosteronizmi önlemek için prednisolon ile birlikte kullanılmalıdır.

2.1.6.2. Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid

Bunlar, androjen reseptörüne bikalutamidden daha yüksek afinite gösteren yeni nonsteroidal anti-androjenlerdir.

3. ANDROJEN DEPRİVASYON TEDAVİSİ UYGULAMA YÖNTEMLERİ

3.1. İlk Basamak Hormonal Tedavi

Çok uzun yıllardır metastatik PCa'da ilk basamakta ADT standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Spinal kord kompresyon riski yüksek hastalarda bilateral orşiektomi ya da LHRH antagonistlerinin tercih edilmesi dışında ADT tedavilerinin birbirlerine üstünlüğünü kanıtlayan çalışmalar yoktur.

3.1.1. Non-steroidal anti-androjen monoterapi

Bir Cochrane derlemesinde, non-steroidal anti-androjen (NSAA) monoterapi ile medikal ya da cerrahi kastrasyon karşılaştırıldığında, NSAA monoterapide sağkalım oranları, klinik progresyon, tedavi başarısızlığı ve tedaviyi bırakma oranlarının daha kötü olduğu saptanmıştır.

3.1.2. Aralıklı ya da Devamlı Androjen Deprivasyon Tedavisi

M1b hastalarda aralıklı ADT ile ilgili bugüne kadarki en büyük çalışma olan SWOG

9346 çalışmasında, 7 ay goserelin ve bikalutamid verilen 3040 hastanın 1535'inde PSA <4 ng/mL olmuş ve bunlar çalışmaya alınmıştır. Bu veri M1b hastaların yalnızca %50'sinin aralıklı ADT'ye uygun olduğunu göstermesi açısından önemlidir. Bu çalışmada, aralıklı ADT'nin devamlı ADT'den kötü olmadığı gösterilmiştir. Yapılan diğer çalışmalar ve meta-analizlerde de aralıklı ADT ile devamlı ADT arasında sağkalım açısından fark olmadığı gösterilmiştir. Son yıllarda, ADT ilişkili yan etkileri azaltmak amacı ile uyumlu hastalarda aralıklı ADT kullanımı lehine bir trend oluşmaktadır. Aralıklı ADT yönetimi ile ilgili genel kabuller şöyle özetlenebilir: indüksiyon tedavisi 9 ayı geçmemeli, ADT iyi bilgilendirilmiş ve uyumlu bir hastada ampirik olarak PSA <4 ng/mL olmuş ve klinik progresyon yoksa kesilmeli, 3-6 ayda bir hasta takip edilmeli, klinik progresyon olursa ya da PSA >10-20 ng/mL olursa en az 3-6 ay boyunca ADT tekrar verilmelidir.

3.1.3. Erken ya da Ertelenmiş Androjen Deprivasyon Tedavisi

Semptomatik hastalara erken tedavi verilmesi zorunludur, ancak asemptomatik metastatik hastalarla ilgili yeterli sayıda kaliteli çalışma bulunmamaktadır. 2019'da güncellenen bir Cochrane analizine göre; erken ADT ile, herhangi bir nedenle olan ölüme kadarki süre ve PCa nedenli ölüme kadar ki süreyi muhtemelen uzatmaktadır. Ancak, bu analizde sınırlı sayıda M1 hasta olup, onlar da ayrıca değerlendirilmediği için asemptomatik grupta erken ADT'nin faydası belirsizliğini korumaktadır.

3.2. Kombinasyon Tedavileri

3.2.1. Komplet androjen blokajı

Çeşitli sistematik derlemelerde, NSAA kullanılan komplet androjen blokajının monoterapiye (cerrahi kastrasyon ya da LHRH agonisti) kıyasla küçük bir 5 yıllık sağkalım avantajı (< %5) sağladığı, ancak uzun dönem NSAA kullanımı ile ilişkili artmış yan etki profilinin göz önünde bulundurulması gerektiği ifade edilmektedir.

3.2.2. Diğer Ajanlarla Kombine Androjen Deprivasyonu

3.2.2.1. Kemoterapi ile kombine androjen deprivasyon tedavisi

Üç büyük randomize kontrollü çalışmada (STAMPEDE, GETUG ve CHAARTED), yalnızca ADT ve ADT ile kombine erken dosetaksel (75 mg/m^2, her 3 haftada, ADT başlandıktan sonra 3 ay içerisinde) tedavisi karşılaştırılmıştır. Her üç çalışmada da dosetaksel ile kombine ADT ile daha iyi genel sağkalım sonuçları elde edilmiştir. Eldeki bu veriler sonucunda, başvuru anında metastatik olan ve kemoterapi alabilecek performanstaki hastalara başlangıç tedavisi olarak ADT ile kombine dosetaksel verilmesi önerilmektedir.

3.2.2.2. Yeni Hormonal Tedaviler (abirateron, apalutamid, enzalutamid) ile Kombinasyon

Metastatik hormon duyarlı PCa'da abirateron asetat+prednison ve ADT kombinasyonu ile yalnızca ADT'yi karşılaştıran iki büyük randomize kontrollü çalışma (STAMPEDE, LATITUDE) sonucunda,

kombinasyon tedavisi ile genel sağkalım avantajı sağlandığı gösterilmiştir. Bu veriler sonucunda, başvuru anında metastatik olan ve ilacı alabilecek performansta olan hastalarda standart olarak ADT ile kombine abirateron asetat+prednison tedavisi önerilmektedir.

ADT ve enzalutamid kombinasyonunun yalnızca ADT ile karşılaştırıldığı ENZAMET çalışmasında genel sağkalım avantajına ulaşılmış, ARCHES çalışmasında da birincil sonlanım noktası olan radyolojik progresyonsuz sağkalım avantajına ulaşılmıştır. Bu verilerle enzalutamid ve ADT kombinasyonu, hormon duyarlı metastatik PCa'da ilk basamakta önerilen tedaviler arasında yerini almıştır.

ADT ve apalutamid kombinasyonunun yalnızca ADT ile karşılaştırıldığı TITAN çalışmasında, radyolojik progresyonsuz sağkalım (24.ayda %68,2'ye karşılık %47,5) ve genel sağkalım (24.ayda %82,4'e karşılık %73,5) avantajına ulaşılmıştır. Bu sonuçlarla apalutamid ve ADT kombinasyonu, hormon duyarlı metastatik PCa'da ilk basamakta önerilen tedaviler arasında yerini almıştır.

3.3. Hasta ve Tedavi Seçimi

Yeni tanı metastatik hormon duyarlı PCa'da, 6 kür dosetaksel ve uzun dönem abirateron asetat+prednison tedavilerini kafa kafaya karşılaştıran bir veri henüz bulunmamaktadır. Çeşitli network meta-analizleri, kombinasyon tedavilerinin yalnızca ADT'den daha etkili olduğunu, ancak birbirlerine üstünlükleri olmadığını ortaya koymaktadır. Dolayısıyla tedavi seçimi, hasta tercihi, spesifik yan etkiler, dosetaksel için performans durumu, ulaşılabilirlik ve maliyet faktörlerine göre yapılmalıdır.

3.4. Yeni Tanı Metastatik Hastalıkta Primer Tümörün Tedavisi

Son yıllarda oligometastatik PCa'nın yaygın metastatik hastalık ile lokalize hastalık arasında yer alan farklı bir antite olduğu ve bu nedenle standart metastatik hastalıktan farklı şekilde yönetilebileceği konusu üzerinde yoğun tartışmalar mevcuttur. Oligometastaz kavramı çoğu çalışmada sınırlı sayıda lezyon (genelde 1-5) için kullanılmaktadır. Bu hasta grubunda metastazektomi, metastazlara yönelik radyoterapi, prostata yönelik radyoterapi ve radikal prostatektominin ADT ve kemoterapi veya yeni nesil anti-androjen tedavi ile birlikte uygulanabileceği üzerinde durulmaktadır. Retrospektif çalışmalarda olumlu sonuçlar olmakla birlikte prospektif çalışmalar devam etmekte olduğu için, bu yaklaşımların henüz klinik pratikte rutin uygulamada kullanılması önerilmemektedir.

4. İLK BASAMAK HORMONAL TEDAVİ SIRASINDA TAKİP (ANDROJEN DUYARLI DÖNEM)

4.1. Testosteron Takibi

ADT alan hastalarda, testosteron takibi standart olarak uygulanmalıdır. Çünkü, yaklaşık %13-38 hasta kastrasyon seviyelerine ulaşamamakta ve yaklaşık %24 hasta da uzun süreli tedavi sürecinde geçici testosteron dalgalanmaları (testosteron >50 ng/mL) yaşamaktadır. Kastrasyon seviyesine ulaşılıp korunduğunu kontrol

Tablo 1. 2021 Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzu Metastatik PCa İlk Basamak Tedavi Önerileri

Öneriler	Öneri Derecesi
M1 semptomatik hastalara, semptomları hafifletmek ve ileri hastalığın potansiyel ciddi sekel riskini (spinal kord basısı, patolojik fraktür, üreter obstrüksiyonu gibi) düşürmek için androjen deprivasyon tedavisini erken öner.	Güçlü
Özellikle mesane çıkım obstrüksiyonu ve spinal kord kompresyonu olan hastalara LHRH antagonisti öner.	Zayıf
Spinal kord kompresyonu veya patolojik fraktür gibi komplikasyonları öngörülen M1 olan her hastaya lokal radyoterapi ve/veya cerrahi öner.	Güçlü
M1 olup asemptomatik olan hastalara erken sistemik tedavi öner.	Zayıf
Yakın takip edilebilen iyi bilgilendirilmiş M1 asemptomatik hastalarla, tedaviye bağlı yan etkileri düşüreceği bilindiğinden ertelenmiş ADTyi tartış.	Zayıf
LHRH agonisti alacak M1 hastalara flare up fenomeni riskini düşürmek için kısa zamanlı eski jenerasyon androjen reseptör antagonisti (AR) öner.	Zayıf
M1 hastalara AR antagonist monoterapisi önerme.	Güçlü
Tüm M1 hastalarla, ADT ve sistemik tedavi kombinasyon tedavisini tartış.	Güçlü
Kontraendikasyon olmaması ve artmış yan etki riskini kabul etmeleri halinde ilk tanı anında M1 hastalığı olan ve kombinasyon tedavisinden alacağı yararla yeterli yaşam beklentisi olacak hastalara ADT monoterapisi önerme.	Güçlü
Dosetaksele uygun olan ve ilk tanı anında M1 olan tüm hastalara ADT ile kombine kemoterapi (dosetaksel) öner.	Güçlü
Uygun olan ve ilk tanı anında M1 olan hastalara ADT ile kombine abirateron asetat ve prednizon veya apalutamide veya enzalutamid öner.	Güçlü
CHAARTED kriterlerine göre düşük volümlü hastalık olup ilk tanı anında M1 olan hastalara ADT ile kombine prostat radyoterapisi (STAMPEDE çalışmasındaki dozlar kullanılarak) öner.	Güçlü
Klinik çalışma hastaları dışında CHAARTED kriterlerine göre yüksek volümlü olan M1 hastalara ADT ile kombine herhangi bir lokal tedavi (radyoterapi/cerrahi) önerme (semptom kontrolü hariç).	Güçlü
Klinik çalışma hastaları dışında M1 hastalara ADT ile kombine cerrahi önerme.	Güçlü
Sadece klinik çalışma ve iyi dizayn edilmiş prospektif kohort çalışmalar için M1 hastalarda metastaza yönelik tedavi öner.	Güçlü

etmek için 3-6 ayda bir testosteron düzeyi kontrol edilmelidir. Kastre testosteron düzeyine ulaşılamazsa, diğer bir agonist ya da antagonist ile değişim veya orşiektomi düşünülmelidir. Yine, PSA'da yükselme ve/veya klinik progresyon varsa kastrasyon dirençli evreye geçip geçmediğini kontrol için testosteron düzeyi kontrol edilmelidir.

4.2. Karaciğer Fonksiyonları Takibi

Kombine ADT kullanan hastalarda, transaminaz düzeyleri en az yılda iki kez ölçülmelidir. Abirateron asetat gibi bazı ilaçlarda ise daha sık kontrol gerekmektedir.

4.3. Serum Kreatinin ve Hemoglobin Takibi

Üreteral obstrüksiyon ya da mesane retansiyonu ile ilişkili serum kreatinin düzeyin-

de yükselme olabilmektedir. Hemoglobin düşüşü ADT'nin bilinen yan etkilerindendir, ancak anemi genelde multifaktöriyeldir ve olası diğer etiyolojiler dışlanmalıdır.

4.4. Metabolik Komplikasyonların Takibi

Tüm hastalarda açlık glukoz ve HbA1c (bazal ve rutin olarak) ile birlikte kan lipid düzeyleri ölçülmelidir. 65 yaş üstü kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlarda ADT başlanmadan önce kardiyoloji konsültasyonu düşünülmelidir. ADT uygulanan erkeklerde, kardiyovasküler problemler ve hipertansiyon için artmış risk mevcuttur ve düzenli kontrol gerekmektedir.

4.5. Kemik Problemlerinin Takibi

Bir yıldan uzun ve kısa süreli ADT kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada, uzun süreli kullanımda osteoporoz riskinin arttığı gösterilmiştir. DEXA (Dual emission X-ray absorptiometry) ile osteoporoz için rutin kemik monitorizasyonu yapılmalıdır. Kemik koruyucu ajanlar kullanılmıyorsa, iki yılda bir düzenli DEXA taraması yapılmalıdır. ADT uygulanan hastalarda vitamin D ve kalsiyum seviyeleri kontrol edilmeli ve gerekiyorsa desteklenmelidir. Bifosfonatlar (zolendronik asit) ve RANK ligand inhibitörleri (denosumab) kemik problemlerini azaltmaktadır. Bu ajanlara bağlı belli başlı yan etkiler arasında hipokalsemi, eklem ağrıları ve çene kemiği osteonekrozu sayılabilir.

4.6. Bilişsel Durum Takibi

ADT, mental ve bilişsel sağlığı olumsuz etkileyebilir ve ayrıca depresyona yatkınlığı arttırabilir. Takip sürecinde bunlara da dikkat edilmelidir.

5. HORMONAL TEDAVİNİN YAN ETKİLERİ

5.1. Seksüel fonksiyon

ADT kullanımı sırasında cinsel aktiviteye ara verme oldukça sıktır (%93). ADT, libido azalması yanısıra ereksiyon sağlama ve devam ettirmede sorun yaratmaktadır. Bu kazanılmış erektil disfonksiyonun tedavisi nonspesifiktir.

5.2. Sıcak Basmaları

ADT kullanımında sıcak basmalarının prevelansı %44-80'lerdedir. Genelde tedaviye başladıktan 3 ay sonra görülür ve uzun süre devam eder. Östrojen reseptör modülatörleri ya da düşük doz östrojen tedavisi sıcak basmalarının sıklığını ve şiddetini azaltır, ancak kardiyovasküler komplikasyon riski artmaktadır. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri ya da gabapentin gibi tedaviler de uygulanabilmektedir.

5.3. Non-metastatik Kemik Kırıkları

İdeal olarak ADT başlanmadan önce ya da uzun süreli ADT başlandıktan kısa süre sonra DEXA ile kemik mineral dansitesi (BMD) değerlendirilmelidir. Başlangıçtaki düşük BMD (T-skoru < -2,5 ya da < -1, diğer risk faktörleri ile birlikte) ileride gelişebilecek non-metastatik kırıklar için artmış riski ifade etmektedir.

5.4. Metabolik Etkiler

Lipid profilinde değişiklikler sıktır ve genelde tedavinin ilk 3 ayında meydana gelir. ADT, insülin sensitivitesinde azalma

ve açlık plazma insülin düzeylerinde artma yaparak insülin direncine neden olabilmektedir.

5.5. Kardiyovasküler Morbidite

Çeşitli çalışmalarda, sadece 6 aylık ADT uygulaması ile artmış diyabet, kardiyovasküler hastalık ve myokard infarktüsü riski arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

5.6. Yorgunluk

Yorgunluk, sık görülen ADT yan etkilerindendir ve düzenli egzersiz en faydalı koruyucudur.

5.7. Nörolojik Yan Etkiler

Kastrasyon ile artmış inme riski, depresyon ve bilişsel bozukluklar (örn.Alzheimer hastalığı) ilişkili bulunmuştur.

5.8. Jinekomasti

Jinekomasti ve meme hassasiyeti bir arada veya ayrı ayrı görülebilir. Önlemek için profilaktik tamoksifen kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. James, N.D., et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). Eur Urol, 2015. 67: 1028
2. Glass, T.R., et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. J Urol, 2003. 169: 164. Gravis, G., et al. Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. Eur Urol, 2015. 68: 196.
3. Kyriakopoulos, C.E., et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. J Clin Oncol, 2018. 36: 1080.
4. Fizazi, K., et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med, 2017. 377: 352.
5. Harshman, L.C., et al. Seven-Month Prostate-Specific Antigen Is Prognostic in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation With or Without Docetaxel. J Clin Oncol, 2018. 36: 376.
6. Morote, J., et al. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. BJU Int, 2009. 103: 332.
7. Pickles, T., et al. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? BJU Int, 2012. 110: E500.
8. Desmond, A.D., et al. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. Br J Urol, 1988. 61: 143.
9. Klotz, L., et al. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. J Urol, 1999. 161: 169.
10. Bubley, G.J. Is the flare phenomenon clinically significant? Urology, 2001. 58: 5
11. Klotz, L., et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, openlabel, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int, 2008.
12. U.S. Food and Drug Adminstration approves relugolix for advanced prostate cancer 2020.
13. Smith, M.R., et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. J Clin Oncol, 2004. 22: 2546
14. Iversen, P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. Urology, 2002. 60: 64
15. Smith, M.R., et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. J Clin Oncol, 2004. 22: 2546.
16. Wadhwa, V.K., et al. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. BJU Int, 2009. 104: 800.
17. U.S. Food and Drug Adminstration approves abiraterone acetate in combination with prednisone for high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer. 2018
18. Pagliarulo, V., et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. Eur Urol, 2012. 61: 11.

19. Kunath, F., et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2014. 6: CD009266.
20. Hussain, M., et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. N Engl J Med, 2013. 368: 1314.
21. Verhagen, P.C., et al. Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: results of a randomized trial. World J Urol, 2014. 32: 1287
22. Kunath, F., et al. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 6: CD003506.
23. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet, 2000. 355: 1491.
24. Schmitt, B., et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2000: Cd001526.
25. James, N.D., et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet, 2016. 387: 1163.
26. Sweeney, C.J., et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med, 2015. 373: 737.
27. Gravis, G., et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. 14: 149.
28. Sathianathen, N.J., et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 10: CD012816.
29. Davis, I.D., et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med, 2019. 381: 121.
30. Chi, K.N., et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med, 2019. 381: 13
31. Marchioni, M., et al. New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. J Urol, 2020. 203: 751.
32. Sathianathen, N.J., et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol, 2020. 77: 365
33. Stamey, T.A., et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. J Urol, 1989. 141: 1076.
34. Iacovelli, R., et al. The Cardiovascular Toxicity of Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: e645.
35. Ng, H.S., et al. Development of comorbidities in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: an Australian population-based cohort study. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2018. 21: 403.
36. Hamdy, R.C., et al. Algorithm for the management of osteoporosis. South Med J, 2010. 103: 1009.
37. Coleman, R., et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol, 2020. 31: 1650.
38. Thomas, H.R., et al. Association Between Androgen Deprivation Therapy and Patient-reported Depression in Men With Recurrent Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: 313.
39. Walker, L.M., et al. Luteinizing hormone--releasing hormone agonists: a quick reference for prevalence rates of potential adverse effects. Clin Genitourin Cancer, 2013. 11: 375
40. Elliott, S., et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: recommendations to improve patient and partner quality of life. J Sex Med, 2010. 7: 2996.
41. Saylor, P.J., et al. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol, 2009. 181: 1998.
42. Keating, N.L., et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. J Natl Cancer Inst, 2010. 102: 39.
43. Meng, F., et al. Stroke related to androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis and systematic review. BMC Cancer, 2016. 16: 180.
44. Nead, K.T., et al. Androgen Deprivation Therapy and Future Alzheimer's Disease Risk. J Clin Oncol, 2016. 34: 566.

Kastrasyon Rezistan Prostat Kanserinde Tedavi Alternatifleri

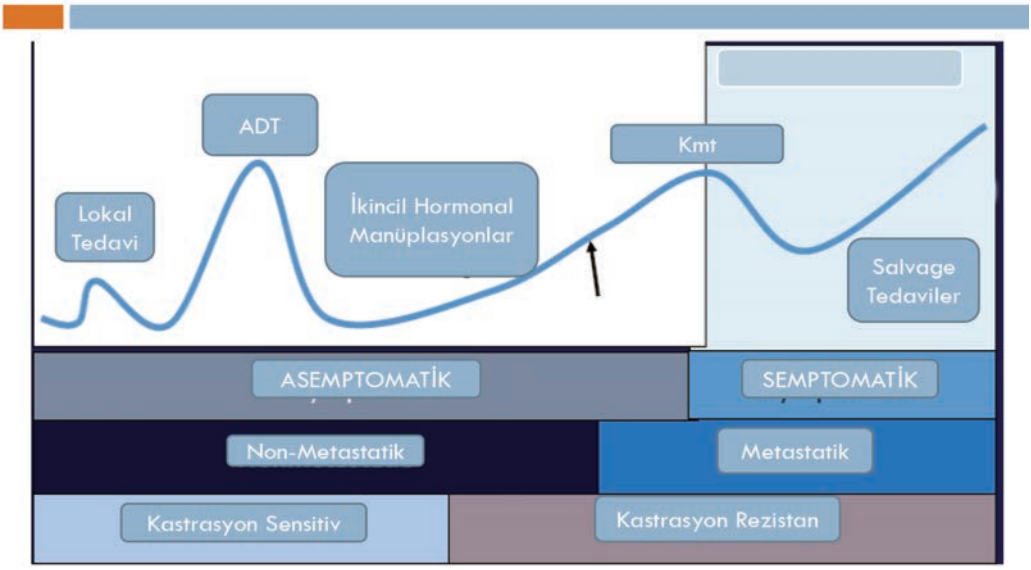
Sakıp ERTURHAN

59 Bölüm

GİRİŞ

Prostat kanserinin doğal seyri üç dalgalanma göstermektedir (**Tablo 1**). Erken evrede tanı alan hastalar lokal tedavilerden (radikal prostatektomi veya radyoterapi) fayda görmekte ve hatta tam kür sağlanabilmektedir. Buna karşın lokal tedavilerden yeterli cevap alınamayan, rekürrens gösteren veya ileri evrede tanı alıp hormonoterapi başlanan hastalarda; ilk başta PSA'da dramatik bir düşmeyi takiben klinik semptomlarda gerileme ve genel bir iyilik hali oluşmaktadır. Ancak gleason skoru ve klinik evreye bağlı

Tablo 1. Prostat kanserinin doğal seyri



Tablo 2. KRPCa Tanımı

Kastre düzeyde serum testosteron (< 50 ng/dL veya 1.7 nmol/L) şart olmakla birlikte aşağıdaki iki kriterden birinin olması;

a) Biyokimyasal progresyon: Birer hafta arayla bakılan 3 ardışık PSA değerinde nadir seviyenin >%50'si kadar artışı veya PSA > 2 ng/mL olması.
b) Radyolojik progresyon : Kemik lezyonlarında ≥2 lezyon ortaya çıkması veya varsa yumuşak doku metastazlarında RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) kriterlerine göre artış olması.

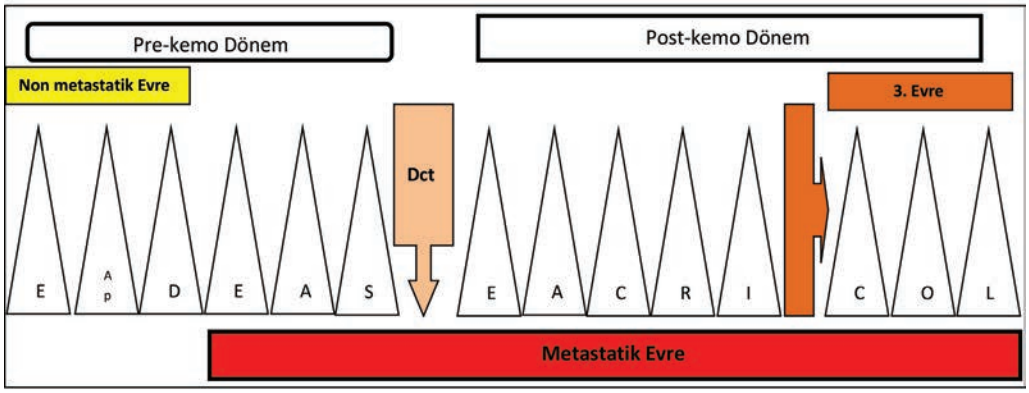
olmakla birlikte ortalama 12-36 ay süren bu dönemden sonra hastalıkta tekrar progresyon ortaya çıkmakta, PSA'da artışla birlikte klinik semptomlar tekrar yükselişe geçmektedir. Bu hormonoterapi sonrası ikinci döneme kastrasyon dirençli prostat kanseri (KRPCa) denilmektedir. Tanım olarak **tablo 2**'de de görüldüğü üzere; kastre düzeyde serum testosteron düzeyi şart olmak kaydıyla biyokimyasal veya radyolojik progresyondan birisini içermektedir.

Bu evreye gelen hastalarda ilk başlangıçta tümor, ikincil hormonal manüplasyonlara cevap verecek aşamada olabilir. Bu manüplasyonlar; antiandrojenin stoplanması, yüksek doz (150 mg/gün) bicalutamid'e geçilmesi, östrojen kullanımı, adrenolitik birtakım ajanların önerilmesi (ketakanazol) olarak sayılabilir. Bunlar içerisinde ilk yapılması gereken ise antiandrojenin stoplanmasıdır. Çünkü, progresyonun baş suçlularından sayılan androjen reseptör mutasyonunun varlığında antiandrojenler reseptör hipersensitivitesine yol açabilmekte ve kullanım amacının tam tersine hastalığı alevlendirmektedir. İkincil hormonal manüplasyonlar içerisindeki diğer alternatifler ise açıkcası günümüzde, aşağıda da anlatılacağı üzere pekçok diğer ilacın hayatımıza girmesi ile terk edilmeye başlanmıştır. Bu konuda akılda tutulması gereken bir diğer husus da, KRPCa evresine geçmiş hastalarda eğer hasta semptomatikse ve PSA ikilenme zamanı kısa ise, ikincil hormonal manüplasyonlar ile uğraşmadan direk sitotoksik kemoterapiye geçilmesinin (antiandrojen her halükarda kesilerek) daha akılcı olacağıdır (1).

Bu evredeki hastalarda tedavi seçeneklerine bakıldığında, 2004'e kadar çok fazla alternatif olmadığı görülmektedir. O dönemde; östrojenler, estramustin (östrojen+nitrojen mustard) ve mitoksantron kullanılmaktaydı. Ancak bunların hiçbirisinde prospektif randomize çalışmalarda (PRÇ) sağkalım avantajı gösterilemedi. 2004 yılında docataxel ile yapılan 2 PRÇ'da (Tax327 ve SWOG) sırasıyla median 2.5 ve 1.9 ay sağkalım avantajı gösterilmesi üzerine, docataxel KRPCa'de standart tedavi yaklaşımı haline geldi (2,3). Sadece bu iki çalışmada değil, pekçok iyi dizayn edilmiş çalışmada docataxelin; PSA cevabında, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerinde anlamlı düzelme sağladığı rapor edildi. Takibinde 2010 yılına kadar yine tedavi anlamında bir yenilik gözlenmedi ve 2010'dan sonra pekçok yeni ilaç PRÇ'da sağkalım avantajı ile tedavi seçenekleri arasına eklendi (**Tablo 3**).

Yeni tedavi alternatiflerinin hayatımıza girmesi ile birlikte ortaya çıkan sorular, ''hangi ilaç hangi hasta grubunda" ve ''standart yaklaşım olarak kabul edilen

Tablo 3. KRPCa'daki genel tedavi seçimleri. (E:enzalutamid, Ap:apalutamid, D:darolutamid, S:Sipuleucel-T, Dct:docataxel, C: kabazitaxel, R:Radium-223, Ip:ipatasertib, O:olaparib, L:^{177}Lu, 3.Evre:docataxel ve 1. sıra tedaviler sonrası evre)



docataxel'den önce mi (pre-kemo)? yoksa sonra mı (post-kemo)" şeklindeydi. Bir başka deyişle sıralı tedavinin nasıl oluşturulacağı idi. Bu konuda ise, onko-genetik çalışmalar sayesinde detayları aşağıda paylaşılacağı üzere belirli bir mesafe kat edildiği ifade edilebilir.

1. NON-METASTATİK KRPCa EVRESİ

Kastrasyon rezistan evreye gelmiş ancak halen metastaz göstermeyen, tüm KRPCa'ların yaklaşık %10-15'ini oluşturan bir hasta grubu mevcuttur. Bu hastalarda yapılmış 3 PRÇ; PROSPER (Enzalutamid), SPARTAN (Apalutamid) ve ARAMIS (Darolutamid) çalışmalarıdır. Her 3 çalışmada da nmKRPCa hastaları alındığı için, genel sağkalımdan ziyade metastazsız sağkalım pirimer sonlanım noktası olarak alınmıştır. Ayrıca metastaz gelişimi açısından yüksek riskli, PSA ikilenme zamanı <10 ay olan hastalar dahil edilmiştir. Ancak metastaz araştırmasında konvansiyonel sintigrafi ve CT kullanılmış olması bu çalışmaların kısıtlılığı olarak kabul edilebilir. Her 3 çalışmada da kontrol grubu olarak alınan plaseboya karşı metastazsız sağkalım avantajı elde edilmiş olup, PROSPER çalışmasında (4) median 36.6 vs 14.7 ay [metastaz veya ölüm için HR: 0.29, %95 CI: 0.24–0.35, p < 0.001]; SPARTAN çalışmasında (5), 40.5 vs 16.2 ay [metastaz veya ölüm için HR :0.28, %95 CI: 0.23–0.35, p < 0.001] ve ARAMIS çalışmasında (6) 40.4 vs 18.4 ay (metastaz veya ölüm için HR : 0.41, %95 CI: 0.34–0.50; 2-sided p<0.0001] değerleri elde edilmiştir. Genel sağkalım dataları incelendiğinde her 3 çalışmada da 30 aydan fazla sağkalım yararı elde edilmiştir.

Bu ilaçların yan etki profillerine bakıldığında; PROSPER çalışmasında enzalutamid alan hastalarda en sık gözlenen yan etkiler; halsizlik (%33), sıcak basması (%13), hipertansiyon (%12), major kardiyovasküler olay (%5) ve mental bozukluk (%5) olmuştur. Ancak enzalutamid alan grubta grade

≥3 toksisite görülme oranı %31 iken sadece placebo alan hastalarda bu oranın %23 bulunması ilginçtir. SPARTAN çalışmasında ise apalutamid alan grubta en sık izlenen yan etkiler; halsizlik (%30), hipertansiyon (%24), deri döküntüsü (%23), diyare (%20) ve kilo kaybı (%16) olmuştur. Ancak enza çalışmasına benzer şekilde Grade ≥3 toksisite oranı plaseboyla karşılaştırıldığında %45 vs %34 bulunmuştur. Bu alana en son giren darolutamid çalışmasında ise; halsizlik %12, hipertansiyon %6, artralji %8 ve anemi %5 oranında izlenmiş olup Grade ≥3 toksisite oranı plaseboyla karşılaştırıldığında %24 vs %19 olarak izlenmiştir.

2. METASTATİK KRPCa EVRESİ

Docataxel

Yukarıda da vurgulandığı üzere KRPCa evresine gelmiş hastada ikincil hormonal manüplasyonlar için de uygun değilse standart tedavi docataxeldir (75 mg/m^2). Doz aralığı ile ilgili değişik çalışmalar yapılmakla birlikte genel kabul edilen görüş, 3 haftada bir uygulanması ve beraberinde prednisolon 5mg 2x1 p.o (allerjik reaksiyonlardan kaçınmak için) verilmesi şeklindedir. Nitekim Tax 327 çalışmasında 3 haftada bir 75mg/m^2 dozu, 30 mg/m^2 haftalık doz ile mitoksantran 12mg/m^2 ile randomize edilmiş, median sağkalım sırasıyla; 18.9 ay, 17.4 ay ve 16.5 ay olarak bulunmuştur (p<0.001)(2). SWOG çalışmasında ise docataxel (60mg/m^2), estramustin ile kombine edilmiş ve mitoksantronla karşılaştırıldığında median 17.5 aya, 15.6 ay anlamlı sağkalım avantajı gözlenmiştir (3).

Docataxel kullanımına bağlı oluşan yan etkiler içerisinde en sıklıkla gözlenenler (Tax327 ve SWOG'da sırasıyla); kardiyovasküler toksisite (%10 vs %47), hematolojik toksisite (%32 vs %53) ve nöropati (%30 vs %23) şeklindedir. Doz bağımlı yan etkiler artacağı için ve özellikle nöropati geri dönüşümsüz olduğu için docataxel tedavisi yapılan çoğu çalışmada 6 kürden fazla uygulanmamaktadır.

Abirateron

Yeni jenerasyon androjen biyosentez inhibitörü olup sitokrom p450 c17 üzerinden iki kritik enzimi (17 α hidroksilaz ve 17-20 liyaz) bloke ederek etki göstermektedir. ACTH üzerinden gerçekleştirilen bu döngüde abirateronun bloke ettiği bu iki enzim nedeniyle ortamda pregnenolon artışı oluşmakta ve bu da kortikosteron ve aldesteron artışına yol açabilmektedir. Sonuçta vücutta su tutulumuna bağlı; hipertansiyon ve hipopotasemi gibi problemler oluşabilmektedir. Abirateronun bu yan etkisini minimalize etmek amaçlı prednizolon ile kombine kullanmak gerekmektedir. Kullanım dozu 1000mg/gün olup 5 mg/gün prednizolon ile birlikte verilmektedir. Karaciğerde metabolize olduğu için transaminazların özellikle ilk 3 ayda yakın monitörize edilmesi gerekmektedir (1).

Post-kemo dönemde kullanımına ait COU-AA-301 çalışmasında abirateron, plasebo ile karşılaştırıldığında; progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı anlamlı oranda uzattığı gösterilmiştir (sırasıyla 5.6 vs 3.6 ay ve 14.8 vs 10.9 ay). Bu çalışmada yukarda bahsedilen volüm yüklenmesine bağlı oluşan grade 3-4 yan etkiler; %2 hipertansiyon, %4 hipopotasemi ve %1 ödem şeklinde rapor edilmiştir (7).

Pre-kemo dönemde kullanımına ait COU-AA-302 çalışmasında ise kontrol grubunda aşırı ölüm nedeniyle genel sağkalım hedefine ulaşılamamış, abirateronun kontrol grubu ile karşılaştırıldığında %25 oranında ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir. Sadece prednisolon verilen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, PSA progresyonuna kadar geçen süreyi (11.1 vs 5.6 ay) ve sitotoksik kemoterapiye geçiş süresini (25.2 vs 16.8 ay) anlamlı oranda uzattığı gösterilmiştir (8).

Enzalutamid

İlk öncül çalışmalarda MDV3100 adıyla bilinen enzalutamid, yeni jenerasyon androjen reseptör blokeri olup dihidrotestosteronun hem hedef hücre yüzeyinde hem de nukleus üzerindeki reseptörlerini bloke etmektedir. Post-kemo hastalarda etkinliğinin değerlendirildiği AFFIRM çalışmasında 160 mg/gün enzalutamid plasebo ile karşılaştırılmış ve PSA cevabında (%54 vs %2), PSA progresyonuna kadar geçen sürede (8.3 vs 3 ay) ve genel sağkalımda (18.4 vs 13.6 ay) anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir (9). Enzalutamitin pre-kemo dönemde kullanımına ait PREVAIL çalışmasında ise plasebo kolunda aşırı ölüm nedeniyle erken sonlandırılmış ve radyolojik progresyonsuz sağkalım, PSA progresyonsuz sağkalım ve sitoktoksik kemoterapiye geçiş süresinde anlamlı uzama ve ölüm riskinde %29 azalma sağladığı gösterilmiştir (10). PREVAIL çalışmasının uzatılmış takip sürelerini içeren update verileri 2017'de yayınlanmıştır. Progresyonsuz sağkalım verilerine 20 ay, genel sağkalıma 9 ay eklenen bu çalışmada, enzalutamitin radyolojik progresyon riskini %68, ölüm riskini %23 azalttığı gösterilmiştir (hazard ratio [HR] sırasıyla 0.32 ve 0.77, %95 confidence interval [CI] 0.28-0.37; p<0.0001 ve p=0.0002). Median genel sağkalım ise 35.3 vs 31.3 ay olarak bulunmuştur. Birbirine yakın gibi gözüken genel sağkalım dataları konusunda otörler, placebo kolunda 167 hastanın takip sürecinde progresyon nedeniyle enzalutamid koluna geçirildiği uyarısında bulunmaktadırlar (11).

Ipatasertib

Yukarda da bahsedildiği üzere son 3 yıllık periyotta moleküler onko-genetik alandaki gelişmeler sayesinde yeni ajanlar tedavi algoritmasına eklenmiştir. 10. Kromozomda kodlu tümor supresör özellikteki PTEN (phosphatase and tensin homologue) genindeki delesyon, PI3K (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase)/AKT (Protein kinase B) yolağını aktive etmektedir. Agresif seyirli prostat kanserine yol açan sözkonusu bu delesyon, tüm mKRPCa'ların yaklaşık %40-60'ında tespit edilmektedir. Ipatasertib ise AKT'nin 3 izoformuna bağlanarak inhibisyon sağlamakta ve bu sayede tömor hücrelerinin büyüme ve çoğalmasını engellemektedir (12).

Çok merkezli prospektif randomize faz III çalışmanın ilk verileri 2020 ESMO kongresinde sunulmuştur. 1101 hasta, 1:1, ipat +abirateron+prednizolon ve plasebo+abi+ prednizolon kollarına randomize edilmiştir. Median takip süresi 19 ay olup radyolojik progresyonsuz sağkalım 18.5 vs 16.5 ay (HR: 0.77; %95 CI: 0.61,0.98; P = 0.0335) ipatasertib lehine bulunmuştur. Ancak ciddi yan etki (cilt döküntüsü ve diyare) oranının %40 ve yan etkiye bağlı tedaviyi bırakma oranının %21 olması düşündürücüdür (13).

Kabazitaxel

Docataxele benzer şekilde taxan derivesi olup, Türkiye'de docataxel sonrası dönemde kullanımı ruhsatlandırılmış abirateron ile birlikte iki ilaçtan birisidir. Referans çalışması olan TROPIC çalışmasında cabazitaksel (25 mg/m^2), mitoksantron (12 mg/m^2) ile karşılaştırıldığında PFS (2.8 vs 1.4 ay) ve genel sağkalımda (15.1 vs 12.7 ay) anlamlı uzama sağladığı gösterilmiştir. Ancak kabazitaxel kullanan hastalarda %82 nötropeni, %8 febril nötropeni ve %6 grade 3 diyare gelişebileceği, ilacın hospitalizasyon altında ve granülosit monosit-koloni stimülan faktör (GM-CSF) desteğinde kullanılması gerektiği akılda tutulmalıdır (14).

Sipuleucel-T

Terapödik kanser aşısı grubunda olan sipuleucel-T aktif hücresel immün cevabı artırarak etki etmektedir. Yöntemde, önce hastanın periferik kanından beyaz küre hücreleri toplanmakta ve hücre kültüründe prostat kanser hücreleri ve GM-CSF ile temas ettirilerek T hücrelerine tümörle nasıl savaşması gerektiği öğretilmekte, daha sonra da hastaya tekrar verilmektedir. Verilirken de vücutta prostat kanser hücrelerini bulması amaçlı prostatik asit fosfataz ile işaretlenmektedir.

Referans çalışması olan IMPACT çalışmasında, metastatik asemptomatik, prekemo hastalar dahil edilmiş ve plasebo ile karşılaştırıldığında, PSA cevabında ve median progresif hastalık ortaya çıkma zamanında fark bulunmamış, buna karşın median 4.1 ay (25.8 vs 21.7 ay) sağkalım avantajı gözlenmiştir (15). Ancak Sipuleucel-T ile daha sonra süregelen yeni çalışmalar yapılmaması ve yüksek maliyeti nedeniyle çok yaygınlaşmadığı gözlenmektedir. Nitekim Avrupa'da lisansının geri çekilmesi nedeniyle 3 yıldır kullanılmamaktadır.

Radium-223

Bir alfa emitter olan radium 223, mKRPCa hastalarında kemik koruyucu tedavi olarak kullanılmaya başlanmış ancak PRÇ'da sağkalım avantajı gösterilmesi üzerine tedavi algoritması içerisine girmiştir. Dört haftada 1 kez 50 kBq/kg toplam 6 enjeksiyon yapılmakta olup B partikülleri ile karşılaştırıldığında salınım enerjisi daha yüksek, salınım alanı daha dardır (<100 micron). Bunun anlamı, klinik etkinliği yüksek, yan etkinin az olması şeklindedir. ALSYMPCA çalışmasında, bir kısmı docataxel almış, bir kısmı da docataxel almaya uygun olmayan veya ret eden hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve plasebo ile karşılaştırıldığında, kemik koruma ile ilgili hedefleri tutturduğu ve ilk kemikle ilişkili olay ortaya çıkma süresini median 5.8 ay uzattığı, daha da önemlisi median 3.6 ay (14.9 vs 11.3) sağkalım avantajı oluşturduğu gösterilmiştir (16).

Radium 223 diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, baştaki grafikte yukarıya tırmanan, semptomatik, metastatik ve %60'ı postkemo hastalarda uygulandığı görülmektedir. Dolayısıyla, yeni endikasyonlarla, yeni tanı almış, asemptomatik veya minimal metastatik hastalarda sonuçları belki de çok daha iyi olabilecektir.

3. DOCATAXEL VE 1. SIRA HORMONAL TEDAVİ SONRASI EVRE

Tedavi seçeneklerinin çoğalması ve kullanım sıralamasının net olarak ortaya konma-

sı açısından bu evre orta çıkmıştır. Ayrıca ARTA (Androgen receptor targeted therapy – Abirateron ve Enzalutamid) seçenekleri ile yaşam sürelerindeki uzamaya bağlı yeni seçenekler oluşmuştur.

Kabazitaxel

Bu gruptaki ilk seçenek olup CARD çalışmasında değerlendirilmiştir. Daha önce Abi veya Enza almış ve ≤12 ayda progrese olmuş 255 mKRPCa hastası çalışmaya alınmıştır. 1:1 randomize, bir gruba kabazitaxel ile birlikte CM-SF kombinasyonu verilirken diğer gruba 1. seansta abi veya enza'dan hangisini almışsa diğeri verilmiştir. Median 9.2 ay izlem sonucunda radyolojik progresyonsuz sağkalım 8 vs 3.7 ay (HR: 0.52; %95 [CI], 0.40 to 0.73; P<0.001) ve genel sağkalım 13.6 vs 11 ay (HR: 0.64; %95CI, 0.46 to 0.89; P = 0.008) kabazitaxel lehine bulunmuştur. Grade 3-4 yan etkiler, kabazitaxel alan grubta %56.3 iken diğer grubta %52.6 oranında ortaya çıkmıştır (17). Bu çalışmanın sonuçları, post-kemo dönemde 1.sıra ARTA aldıktan sonar yeniden progresyona uğrayan hastalarda kabazitaxeli güçlü bir alternatif konumuna getirmiştir.

Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitörleri

Bu grubun iki ilacı olaparib ve rucaparib olup ikisi de FDA onayı almıştır. Özellikle DNA tamir geni olan homologous recombination repair (HRR) geninde mutasyon olan hastalarda etkilidirler. Olaparib çalışması 2020'de yayınlanmıştır. Yukarda da değinildiği gibi bu noktadaki hastalar birden fazla tedavi seçeneği uygulanarak gelen hastalar olduğu için bu çalışmaya BRCA1/2 veya ATM mutasyonu taşıyan hastalar ile diğer HRR mutasyonu taşıyan hastalar alınmıştır. 1. Grubta; 385 hasta 2:1, olaparib ile almadığı ARTA grublarına randomize edilmiştir. Median progresyonsuz sağkalım, 7.4 vs 3.6 ay (HR: 0.34; %95 CI, 0.25 to 0.47; P<0.001) ve genel sağkalım 18.5 vs 15.1 ay (HR: 0.69, %95 CI: 0.50– 0.97, p = 0.0175;) olaparib lehine bulunmuştur. Ancak diğer HRR mutasyonları taşıyan grubta olaparib lehine sonuçlar oluşmamıştır. Ağrı kontrolü açısından da üstün bulunan olaparibe ait en sık gözlenen 2 yan etki, bulantı ve anemi olup yan etkiye bağlı tedaviyi kesme oranı %16 olarak bildirilmiştir. Fatal seyretmemesine rağmen hastaların %4.3'ünde pulmoner emboli gelişmesi de dikkat çekicidir (18). FDA, olaparibe sadece HRR mutasyonu gösterilen mKRPCa hastalarında onay vermiştir.

Lutetium-177 PSMA ligand

^{177}Lu hedefe yönelik radyoligand tedavisinde kullanılan bir β partikülüdür. Henüz yayınlanmış çalışması bulunmamakla birlikte, çok merkezli prospektif faz III verileri 2021 ASCO toplantısında sunulmuştur. Bu çalışmaya, daha önce yeni jenerasyon androjen reseptör sinyal inhibitörü ve 1-2 kür taxan alan 831 PSMA pozitif mKRPCa hastası dahil edilmiştir. Hastalar 2:1, ^{177}Lu-PSMA-617 (7.4 GBq 6 haftada 1 kez, 6 seans, n=551) ve standart bakım tedavisi (n=280) olacak şekilde randomize edilmiş olup radyolojik progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sonlanım noktası olarak belirlenmiştir. Median takip süresi 20.9 ay olup radyolojik progresyonsuz sağkalım 8.5 vs 3.4 ay (HR:0.40, %99.2 CI: 0.29, 0.57; p< 0.001)

ve genel sağkalım 15.3 vs 11.3 ay (HR:0.62, %95 CI: 0.52, 0.74; p < 0.001) ^{177}Lu lehine bulunmuştur. Tedaviye bağlı yüksek dereceli yan etki oranları ise sırasıyla %52.7 ve %38.0 olarak bildirilmiştir (19). ^{177}Lu'nin bu verilerle, çok değil, gelecek yıl kılavuzlarda yerini alacağı açıktır.

HORMONOTERAPİ VE KEMİK KORUYUCU TEDAVİLER

KRPCa evresine gelen hastalarda, tümor hücreleri içerisinde androjenden bağımsız hücre klonu artışı olmakla birlikte halen androjen bağımlı hücreler de mevcuttur. Bu nedenle her ne tedavi başlanırsa başlansın, hormonoterapinin kesilmemesi gerekmektedir. Ancak yukarıda da belirtildiği üzere antiandrojenlerin bu aşamada faydadan çok zarar getirmesi nedeniyle kesilmesi gerekmektedir. Sadece LH-RH analoğu yeterli olacaktır.

KRPCa evresinde metastatik hastalarda; kemik ağrısı, patolojik kemik kırıkları, vertebral kompresyon fraktürleri ve spinal kompresyon gibi bir dizi yaşam kalitesini bozan ve mortaliteyi hızlandıran, genel çerçevede "kemikle ilişkili olaylar (KİO)" olarak isimlendirilen durumlar ortaya çıkabilmektedir.

Bifosfonatlar belki de en yaygın kullanılan ajanlar olup zoledronik asit, PRÇ'da plasebo ile karşılaştırıldığında KİO insidansını anlamlı oranda azalttığı (%44 vs %33) gösterilmiştir. Doz belirleme çalışmasında 4 mg dozun, 3 veya 4 haftada 1 kez kullanımın 8 mg'a eşdeğer etkinlik oluşturduğu ve tolerabilitesinin daha iyi olduğu gösterilmiştir. Özellikle >2 yıl kullanımda çene nekrozu riskinin arttırdığı bilinmektedir (20).

Denosumab, osteoklast formasyonunda rol oynayan RANKL (receptor activator of nuclear factor κB ligand)'a karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikorudur. M0 KRPCa hastalarında kemik metastazsız sağkalımı median 4.2 ay uzattığı gösterilmiştir. Denosumabla ilgili diğer çalışmalarda, KİO insidansında anlamlı azalma, ilk KİO ortaya çıkma süresinde anlamlı uzama gibi kemikle ilişkili hedeflerin tutturulduğu görülmekle birlikte hiçbirinde genel sağkalımı uzattığı yönünde veri oluşmamıştır (21).

SONUÇ

KRPCa tedavisinde son 5-6 yıl içerisinde oldukça yüz güldürücü sonuçları olan çalışmalar ortaya çıkmış ve tedavi alternatifleri çoğalmıştır **(Tablo 3)**. Standart tedavi olarak kabul edilen docataxel tedavisinden önce veya sonra uygulanabilen birtakım tedavilerle, biyokimyasal ve radyolojik olarak hastalığın dizginlenebilmesi, semptomatik iyileşme ve yaşam kalitesinde düzelme sağlanabilmekte, en nihayetinde genel sağkalım uzatılabilmektedir. Onko-genetik alanındaki yeni gelişmeler, bu alanda hem yeni tedavi seçenekleri ortaya çıkarmış ve hem de tedavi sıralamasının oluşmasında etkili olmuştur.

KAYNAKLAR

1. Crawford ED, Higano CS, Shore ND, Hussain M, Petrylak DP. Treating Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: A Comprehensive Review of Available Therapies. J Urol. 2015 ;194(6):1537-47
2. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004, 7;351(15):1502-12.

3. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med. 2004, 7;351(15):1513-20.
4. Hussain M, Fizazi K, Saad F et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2465-2474. PROSPER
5. Smith M, Saad F,Chowdhury S et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med 2018,12;378(15):1408-1418. SPARTAN
6. Fizazi K, Shore N, Tammela T et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2019;380(13):1235-46 ARAMIS
7. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011, 26;364(21):1995-2005.
8. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med. 2013, 10;368(2):138-48.
9. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012, 27;367(13):1187-97.
10. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014, 31;371(5):424-33.
11. Beer T, Armstrong A, Rathkopf D et al.. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. Eur Urol. 2017;71(2):151-154
12. de Bono, J.S., et al. Randomized Phase II Study Evaluating Akt Blockade with Ipatasertib, in Combination with Abiraterone, in Patients with Metastatic Prostate Cancer with and without PTEN Loss. Clin Cancer Res, 2019. 25: 928.
13. De Bono, J.S., et al. IPATential150: Phase III study of ipatasertib (ipat) plus abiraterone (abi) vs placebo (pbo) plus abi in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Ann Oncol 2020.31: S1142.
14. de Bono S, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus kabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010; 376: 1147–54
15. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2010, 29;363(5):411-22.
16. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2013;369:213-23.
17. de Wit, R., *et al*. Kabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med, 2019. 381: 2506.(CARD Trial)
18. Hussain, M., *et al*. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med, 2020. 383: 2345.
19. Morris MJ, De Bono J, Chi K, Fizazi K et al. Phase III study of lutetium-177-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION). J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr LBA4)
20. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2002; 94: 1458-62.
21. Fizazi K, Carducci M, Smith M 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, 5;377(9768):813-22.

Testis Tümörleri: Tanı, Sınıflandırma ve Evrelendirme

Mehmet Giray SÖNMEZ, Hakan Hakkı TAŞKAPU, Ahmet ÖZTÜRK

60 Bölüm

I. TANI

A. Epidemiyoloji:

Testis kanseri (TK) yetişkin neoplazmalarının %1 'ini ve ürolojik tümörlerin %5 'ini oluşturur. Batı toplumlarında yılda 100.000 de 3-10 adet yeni vaka tespit edilmektedir. İnsidansı yaşla birlikte artış göstermemesine rağmen, son yıllarda özellikle sanayileşmiş ülkelerde artmaktadır (1-3). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2016 yılında 8700, 2017 yılında 8850 yeni testis kanseri vakası ve bu yıllarda testis kanserine bağlı sırasıyla 380 ve 410 ölüm saptanmıştır (4,5). Görülme sıklığı 1992'de 100.000'de 5,7'den 2009'da 100.000'de 6,8'e yükselmiştir (6). Tanı anında vakaların %1-2'si bilateraldir ve baskın histoloji germ hücreli tümörlerdir (GHT) (vakaların %90 95'i) (7). 15-40 yaş arası erkeklerde en sık görülen tümör olsa da pik insidans, seminom dışı (NS) ve karışık GHT'ler için üçüncü dekadda, saf seminom için dördüncü dekaddadır (1-3). Son birkaç dekatta testis kanserinin yönetiminde önemli ilerlemeler meydana geldiği için 5 yıllık göreceli sağkalım oranları 1975-1977 de %83 iken, 2005-2011'de %97'ye yükselmiştir (4).

B. Nedenler ve Risk Faktörleri:

TK ile bağımsız olarak ilişkili birkaç çevresel risk faktörü vardır. En yaygın olanları kriptorşidizm, düşük doğum ağırlığı, kısa gebelik yaşı ve ikiz gebeliktir. Kriptorşidizm, hem ipsilateral hem de kontralateral TK riskini artırır. Cerrahi olarak kriptorşidizmi düzeltmenin (orşiopeksi) birincil yararının, testislerin tarama amaçlı incelenmesine izin vermek olduğu ve bunun TC gelişme riskini mutlaka azaltmadığı düşünülmektedir(8). Klinifelter sendromu, 1.derece yakınlarda testis tümörü varlığı, kontralateral tümör öyküsü, intratübüler germ hücreli neoplazi, infertilite, gebelikte dietilstilbestrol/östrojen içeren kontraseptif kullanımı ve testiküler mikrolitiazis diğer risk faktörleridir. 12. kromozomun kısa kolundaki bir izokromozom (12p), histolojik tip ayırt etmeksizin bütün GHT'de bulunmuştur. Çoğu testis tümörü postpubertal erkeklerde insitu lezyon olan

intratubuler germ hücre neoplazisinden (ITGHN) gelişir.

Testiküler mikrolitiazis (seminifer tübüllerdeki kalsifikasyonlar), testiküler parankimde çok sayıda küçük ekojenik odak ile karakterize ultrasonografide (USG) tesadüfi görülen bir bulgudur. 18 ila 35 yaş arasındaki erkeklerin yaklaşık %5'inde mevcuttur. Mikrolitiazisin premalign bir durum olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur, ancak sıklıkla malignite ile birlikte bulunur. Prospektif çalışmalar, tesadüfen saptanan mikrolitiazisin bir risk faktörü olmadığı ileri sürülmekle birlikte TK öyküsü olan hastalarda testiküler mikrolitiyazis ile karsinoma in situ (CIS) arasında bir ilişki olduğunu öne süren bazı veriler vardır (9,10). TK'nin gelişiminde genetik faktörler de rol oynamaktadır. TK teşhisi konan tüm erkeklerin %5'inden fazlasının kalıtsal bir nedeni olduğu düşünülmektedir. TK'li bir erkek kardeşe veya bir babaya sahip olmak kişinin riskini sırasıyla 8 ila 10 veya 4 ila 6 kat artırır. Ek olarak Down sendromu ve testiküler disgenezi sendromu gibi genetik bozukluklar da TK riskinin artmasıyla ilişkilidir (11,12).

C. Klinik Bulgular

Testis tümörleri, ileri dönem bulguları ortaya çıkana kadar semptomsuz ilerleyebilir. En sık görülen bulgu hasta veya partneri tarafından fark edilen testiste ağrısız, ele gelen sertliktir ve genellikle tek taraflıdır. Ağrı hastaların %20-40'ında görülebilir. Testis tümörü olan hastalarda reaktif hidrosel gelişebilir. Bununla birlikte, bu ağrılı testis şişmesi ile ilişkiliyse, enfeksiyöz bir nedeni temsil etmesi daha olasıdır. Testis kitleleri sıklıkla lokal travma sonrası fark edilir. Tanımlanan yaralanma mekanizmasından bağımsız olarak, aksi kanıtlanana kadar testisteki herhangi bir palpabl nodül testis kanseri olarak düşünülmelidir (1,7).

Jinekomasti ile başvuran hastaların yaklaşık %1'inde testislerde germ hücre veya seks kordu/gonadal tümörü vardır (13).

Bu bulgular dışında hastaların başvuru şikâyetleri genelde hastalığın metastazına bağlıdır. Tanı anında metastatik hastalık varsa, hastalar, hastalığın yerine göre farklı semptomlarla başvurulabilirler. Çoğu metastatik bölge palpe edilemese de, hastalarda supraklaviküler lenf nodlarına metastaz varsa, boyunda bir kitle hissedebilir. Pulmoner metastazlar, nefes darlığı veya nadiren hemoptizi semptomları ile ortaya çıkabilir. Hastaların geniş retroperitoneal hastalığı varsa, çevredeki organlarda kompresyon semptomları (yani obstrüktif üropatiden kaynaklanan yan ağrısı) veya sırt ağrısı, bulantı kusma yaşayabilirler. Nadir de olsa beyin metastazı sonucu çeşitli nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir (1,7).

D. Fizik Muayene

Testis tümörlü bir olgunun fizik muayenesi ayakta yapılmalı ve önce sağlam olan testis muayene edilmelidir. Skrotum, epididim ve kord elemanları ayrıca değerlendirilmelidir. Saptanan patolojiler ile yerleşimleri ayrıntılı olarak not edilmelidir.

Hidrosel varlığında testisin palpasyonu zor olabilir veya mümkün olmayabilir bu nedenle doppler ultrasonografi ayırıcı tanıda çok önemlidir. Muayenede saptanan nodül veya kitlenin varlığı genellikle testis tümörü belirtisidir. Testis tümörlü olguların muayenesinde genel fizik muayene mutlaka yapılmalı, palpabl supraklavikular lenf nodu, palpabl karın kitleleri ve jinekomasti olup olmadığı değerlendirilip not edilmelidir (1).

E. Radyolojik İncelemeler

1.Ultrasonografi (USG):

Testiküler bir kitleyi değerlendirmek için tercih edilen başlangıç görüntüleme yöntemidir. Bir kitlenin varlığını doğrulayabilir, intratestiküler ve ekstratestiküler yerleşimi belirleyebilir ve karşı testisi kontrol etmeye olanak sağlar (5).

Ultrasonografinin duyarlılığı %92- %98 ve özgüllüğü %95-%99,8 oranları arasındadır. Ultrasonografide saptanan bir intratestiküler kitle, radikal inguinal orşiektomi kararını destekler, bu prosedür patolojik tanı sağlar ve tedavinin temel taşıdır (14).

Klinik olarak belirgin bir testis lezyonu varlığında bile testis tümörünü doğrulamak için yüksek frekanslı (>10 MHz) testiküler USG kullanılmalıdır. Retroperitoneal veya visseral kitleleri olan ve/veya serum insan koryonik gonadotropin (hCG) veya alfa-fetoprotein (AFP) yüksekliği olmayan ve palpabl bir testis kitlesi olmayan tüm erkekler için testiküler USG önerilir. Küçük kohortlarda, benign ve malign testis lezyonlarını ayırt edip edemediklerini belirlemek için bir dizi USG modalitesi (B modu, dinamik kontrastlı, gerçek zamanlı elastografi ve shear wave elastografi) araştırılmıştır. Şimdiye kadar elde edilen sonuçlar histopatolojik doku teşhisinin yerini alacak kadar güvenilir olmadığı yönündedir (1,15-17).

2. Bilgisayarlı Tomografi

Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), TK evrelemesi için toraks, karın ve pelvisi değerlendirmede en duyarlı araçtır (18). Orşiektomi öncesi evreleme için tüm hastalarda kontrastlı bilgisayarlı tomografi önerilir, ancak malignitenin histopatolojik olarak doğrulanmasına kadar ertelenebilir.

Metastazların boyutu, üç boyutta veya en azından en büyük çapta tanımlanmalıdır. Abdominal evreleme için duyarlılık %67 (%37-100), özgüllük %92 (%58-100), pozitif öngörü değeri (PPV) %87 (%60-100), negatif öngörü değeri (NPV) %73 (%67-100) ve doğruluk oranı %83 (%71-100) olarak saptanmıştır (18).

Lenf nodu boyutunun artmasıyla duyarlılık azalır ve özgüllük artar. ≥ 4 mm lenf nodları için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %93 ve %58 iken, ≥ 10 mm lenf nodları için duyarlılık %37 ve özgüllük %100 olarak saptanmıştır. Lenf nodu çapı olarak 10 mm değerinin cut-off olarak kullanılması, retroperitonda yüksek bir özgüllük (%97), orta düzeyde bir duyarlılık (%59) ve %20'lik yanlış negatiflik oranı sağlamaktadır (18,19).

Akciğer BT'si de akciğer ve mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde en değerli tanı yöntemidir. Akciğer BT'si yüksek duyarlılık ve düşük özgüllüğe sahiptir. Bunun yanı sıra küçük subplevral nodülleri direk grafide görüntülenememesi ve küçük metastazların bu nedenle gözden kaçması nedeni ile direk grafi yerine akciğer görüntülemesinde mutlaka BT çekmek gerekmektedir. Bilgisayarlı tomografi, torasik evrelemede göğüs röntgeninden daha duyarlıdır ancak daha az spesifiktir. Yine de, düşük evreli seminomda Akciğer BT görüntülemenin potansiyel zararları göz önünde bulundurulmalıdır (18).

Retroperiton veya göğüste kitlesi (< 2 cm) olan ve tümör belirteçleri negatif olan hastalarda, tedaviye başlamak yerine altı ila sekiz hafta sonra yeniden evreleme yapılması tavsiye edilmektedir.

Çoklu akciğer metastazları ve kötü prognozlu, yüksek risk grubu olan hastalarda veya klinik semptomların mevcut olduğu hastalarda BT ile beyin görüntülemesi önerilir (1,20).

3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Skrotumun manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), TK tanısında skrotal USG 'den daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlamasına rağmen, yüksek maliyeti nedeniyle bu amaç için rutin kullanılmamaktadır. Ancak, klinik olarak veya USG ile doğrulanamayan TK şüphesinde, testis içi - dışı kitle arasında ayrım yapmak amacıyla yardımcı olabilir (21).

Abdominal evreleme amaçlı manyetik rezonans görüntüleme, retroperitoneal nodların saptanmasında BT ile benzer doğruluğa sahiptir. MRG'nin abdominal evrelemede %78-%96 'lık duyarlılığa sahip olduğu raporlanmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme daha büyük artefaktlara tabidir ve rutin olarak endike değildir (18,22). Bu verilere rağmen TK evrelemesinde MRG 'nin rutin kullanımı için herhangi bir endikasyon bulunmamaktadır.

Metastatik hastalığı düşündüren semptomları mevcut ise, BT'de şüpheli evreleme varsa, BT'de kullanılan kontrast maddeye alerji bulunması durumunda veya tomografi kaynaklı radyasyondan kaçınmak maksadıyla klinisyen tarafından gerekli görülürse MRG tavsiye edilir (21-23).

4. Florodeoksiglukoz - Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET)

TK'nın başlangıç evrelemesi ve takibi için FDG-PET kullanımını destekleyecek hiçbir kanıt yoktur. FDG-PET, yalnızca kemoterapi sonrası rezidüel kitlesi > 3 cm (en büyük çap) olan seminom hastalarında FDG aktivitesini değerlendirmek için önerilir (24,25). FDG-PET, kemoterapinin neden olduğu inflamasyon ve desmoplastik reaksiyon nedeniyle yanlış pozitif sonuca neden olabileceğinden, son kemoterapi döngüsünün tamamlanmasından en az iki ay sonrasına kadar yapılmamalıdır. Aktif hastalık için pozitif öngörü değeri %23 ila %69 arasında değişmektedir (24-26). Yanlış pozitifler yaygındır ve lezyonların %80'e kadarında ortaya çıkabilir. Nekroz, fibrozis ve buna bağlı inflamasyon da FDG aktivitesi ile ilişkili olabilir. Yalnızca FDG-PET'deki pozitif bulgularla yönlendirilen vakalarda aktif tedaviye başlarken dikkatli olunması önerilir (24-26).

5. Kemik Taraması

TK evrelemesi için kemik taramasının kullanımını destekleyen hiçbir kanıt yoktur.

F. Serum Tümör Belirteçleri

Solid organ malignileri ile karşılaştırıldığında, TK'lerde serum tümör belirteçlerinin rolü çok önemlidir. Bu belirteçler, TK'li hastaların tanı, evreleme, risk sınıflandırması ve sürveyansında kullanılmaktadır.

1.AFP: Yolk sac hücreleri tarafından üretilir. Fetal dönemde kan düzeyi yüksektir. Doğumla birlikte giderek azalır ve 1 yaşından sonra normale iner. Yarı ömrü 4-6 gündür. Tanı anında düşük evreli seminom dışı germ hücreli tümörlerin (SDGHT) %50-70'inde, ileri evre SDGHT'lerin ise %60-70'inde yüksektir. Yolk sac tümörler

ve embriyonel karsinom AFP salar. Koryokarsinom ve seminom da ise normaldir. Tümörler dışında gebelik, karaciğer, pankreas ve mide tümörlerinde de artabilir.

2.hCG: Yarı ömrü 24-48 saattir. Trofoblastlar tarafından üretilir. Alfa alt ünitesi folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) ile benzer olduğundan çapraz reaksiyon vermektedir ve bu nedenle de ölçümlerde beta alt ünitesi kullanılmaktadır. Düşük evreli SDGHT'lerde %20-40, yüksek evreli SDGHT'lerde %40-60 yükselir. Seminomlarda ise β-hCG yüksekliği %7-9 arasında görülmektedir. Koryokarsinom ve embriyonel karsinomda üretilir. Karaciğer, pankreas, mide, meme, böbrek ve mesane kanserlerinde de artabilir.

3.LDH: Doku yıkım belitecidir. LDH vücutta kalp, mide, çizgili kas, karaciğer ve böbreklerde bulunur Beş alt izoenzimi vardır ve özellikle 1 ve 2 tümör hacmi ve proliferasyonu ile ilişkilidir. Total LDH ve özellikle LDH-I izoenziminin testis tümörlerinin özellikle metastatik olanlarında arttığı gösterilmiştir. LDH testis tümörüne spesifik bir belirteç olmamasına rağmen, yüksekliği tümör volümünün büyüklüğü ile doğru orantılıdır ve bu nedenle de prognozu belirleyici bir özelliğe sahiptir.

4.PLAP (Plasental Alkalen Fosfataz): Akciğer, over, meme ve GIS tümörlerinde artabilir. Saf seminomlarda düzeyi artabilir fakat klinik faydası düşüktür. Sigara içenlerde de yüksek oranlarda saptanabilir.

5. NSE (Nöron Spesifik Enolaz): Özellikle erken evre seminomlarda yükselir. Günümüzde çok fazla kullanılmamaktadır.

6. MikroRNA'lar (miRNA'lar)

Kısa kodlayıcı olmayan RNA'lardır. Yeni bir biyobelirteç olarak heyecan verici sonuçlar raporlanmaktadır. Malign TK'lerin teşhisi için tek başına miR-371a-3p'nin duyarlılığı ve özgüllüğü ~ %90'dır, ancak miR-372-3p dahil olmak üzere. miR-373-3p ve miR-367-3p gibi diğer miRNA'ların kombinasyonu kullanılarak bu değer daha da arttırılabilir. Ayrıca, miR-371a-3p serum seviyesi TK hastalarının nüksünde yükselir, bu da TK hastalarında hastalık nüksünü saptamak için bir biyobelirteç olarak değerli olduğunu gösterir. MiRNA serum belirteçlerinin değerinin daha fazla çalışmada veya ileriye dönük bir klinik çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Ayrıca alt tipe özgü serum biyobelirteçlerinin tanımlanması hala büyük zorluk içermektedir (27).

G. İnguinal Eksplorasyon ve Orşiektomi:

Şüpheli testiküler kitle saptanan her hastaya inguinal eksplorasyon yapılmalıdır. Tümör tanısı şüpheliyse, frozen inceleme için biyopsi alınır.

Organ koruyucu cerrahi, karşı testiste tümör olmadığı olgular için endike olmamasına rağmen, bazı özel durumlarda uygulanabilir. Eş zamanlı iki taraf testis tümörü, metakranöz karşı testis tümörü, tek testis tümörü olan olgularda fertiliteyi ve hormonal fonksiyonu korumaya çalışmak için önerilebilir.

Testis tümörü saptanan olgularda spermatik kord internal inguinal ring seviyesinden bağlanmak sureti ile orşiektomi yapılmalıdır. Tek veya çift taraflı orşiektomi yapılan tüm hastalara testis protezi öne-

rilmelidir. Hastalığın yaşamı tehdit edecek kadar yaygın olduğu durumlarda saptanan testis tümörlerinde başlangıç tedavisi olarak kemoterapi uygulanabilir.

II. SINIFLANDIRMA

A. Patolojik sınıflandırma

Testis tümörleri için tavsiye edilen patolojik sınıflandırma 2004 Dünya Sağlık Örgütü kılavuzundan 2016'da modifiye edilmiştir (Tablo 1) (28).

Tablo 1. Testis Tümörlerinde Patolojik Sınıflandırma

1. **Germ Hücreli Tümörler**
   - Germ Hücre Neoplazisi İnsitu (GCNIS)
2. **GCNIS'tan köken olan tümörler**
   - Seminom
   - Embriyonal karsinom
   - Yolk sak tümörü, postpubertal tip
   - Trofoblastik tümörler
   - Teratom, postpubertal tip
   - Teratom (somatik malign içerikli)
   - Mikst germ hücreli tümörler
3. **GCNIS ile ilişkili olmayan germ hücreli tümörler**
   - Spermatositik tümör
   - Yolk sak tümör, pre-pubertal tip
   - Mikst germ hücreli tümör, pre-pubertal tip
4. **Sex cord /stromal tümörler**
   - Leydig Hücreli Tümör
     - Malign Leydig Hücreli Tümör
   - Sertoli Hücreli Tümör
     - Malign Sertoli Hücreli Tümör
     - Büyük hücreli Kalsifiye Sertoli Hücreli Tümör
     - İntratubuler Büyük hücreli Hyalinize Sertoli Hücreli Neoplazi
   - Granuloza Hücreli Tümör
     - adult Tip
     - juvenil Tip
   - Tekoma/fibroma Grubu Tümörler
   - Diğer Seks Kord/Gonadal stromal Tümörler
     - sınıflandırılamamış
     - mix
   - Germ Hücresi ve Seks Kord/Gonadal stromal elemanlar içeren tümör
     - Gonadoblastom
5. **Sınıflandırılamayan spesifik olmayan stromal tümörler**
   - Overiyen epitelyal tümörler
   - Toplayıcı kanal ve rete testis tümörleri
     - Adenom
     - Karsinom
   - Paratestiküler yapılara ait tümörler
     - Adenomatoid tümör
     - Mezotelyoma
     - Epididimal tümörler
   - Epididimis kistadenomu
   - Papiller kistadenom
   - Epididimis adenokarsinomu
   - Spermatik kord ve testiküler adneksin mezenkimal tümörleri

GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

İntratübüler Germ Hücre Neoplazisi (ITGHN)

Seminifer tübüllerin bazal kısmında yer alan seminomaya benzeyen farklılaşmamış germ hücrelerinden oluşur. Normal tübül bileşenlerinin yerini ITGHN alır ve spermatogenez azalır veya kaybolur. GHT'lerin prekürsör lezyonu ve karsinoma in situ olarak tanımlanır.

Spermatositik seminom hariç, GHT'lerin tamamı bu lezyondan köken alır. Tübüler intraepitelyal neoplazi (TIN), testis tümörüne komşu normal parankimde yaklaşık %80-90 civarında bulunur. TIN saptandığı takdirde 5 yıl içinde %50 testis tümörü gelişme riski vardır. Testis volümü 12 ml'den küçük, inmemiş testis anamnezi olan ve spermatogenez skoru kötü (Johnson skoru 1-3) olan hastalarda karşı testis biyopsisi önerilmektedir.

Seminom

En sık görülen GHT'dir. Ortalama 4.-5. dekadda tanı almaktadırlar. Makroskopik

olarak; büyük, yumuşak, iyi sınırlı, genellikle homojen, dışa doğru kabarık gri-beyaz tümörlerdir. Mikroskopik olarak glikojenden zengin, berrak sitoplazmalı ve belirgin nukleolusları olan, yuvarlak çekirdekli, hücre sınırları belirgin, büyük sıklıkla fibröz septumlarla ayrılan küçük lobüller şeklinde dizilirler. Germ hücreli tümörler genellikle heterojen yapıdadır ve erişkinlerde çoğunlukla mikst germ hücreli tümör şeklindedir. Seminomda β-hCG yükselmesine neden olan sinsityotrofoblast hücrelerdir.

Spermatositik Seminom

Spermatositik seminom sadece testiste bulunan nadir bir germ hücreli tümördür (<%1). Diğer GHT'lerden farklı olarak prekürsör bir lezyonu yoktur ve ITGHN'den gelişmez. Spermatositik seminom diğer GHT'lere göre daha gelişmiş bir hücreden (spermatagonium/spermatosit) geliştiği belirtilmektedir. Her ne kadar seminomun bir varyantıymış gibi sınıflandırılsa da, seminomdan farklı olarak kriptorşidizm ile ilişkili değildir ve PLAP yüksekliği görülmez. Seminoma göre daha yaşlılarda görülür ve nadiren sarkom eşlik edebilir. Sarkomun eşlik etmediği olgularda orşiektomi tedavide yeterli olurken, sarkomun eşlik ettiği hastalarda metastazın sık görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Embriyonel Karsinom

Kötü sınırlı, kanamalı ve nekrotik odaklar içeren invaziv tümörlerdir. Sistemik metastazlı olgularda bile primer lezyon küçük olabilir. Normal serum tümör belirteçleri izlenebilir. Yüksek metastaz oranlarına sahip agresif bir tümördür. Bazofilik sitoplazmalı, belirsiz sınırları ve belirgin nükleolleri olan, büyük çekirdekli primitif görünümlü büyük hücrelerden oluşurlar.

NSGHT'lerde sıklıkla bulunan tiptir ve bunların %87'sinde bulunur. Embriyonel karsinom agresif bir tümördür ve olgular sıklıkla metastaz ile ilişkili bulgularla başvururlar.

Koryokarsinom

Koryokarsinom tek başına çok nadir görülen, genellikle mikst GHT'ler içinde bir komponent olarak saptanan agresif bir tümördür. Tipik olarak Beta-hCG yüksekliğine neden olur ve diğer testis tümörü tipleri öncelikle lenfojen yayılım yaparken, koryokarsinom öncelikle hematojen yolla akciğer, karaciğer, beyin hatta göz gibi organlara yayılır. Mikroskopik olarak sinsityotrofobalast ve sitotrofoblastlardan oluştuğu için Beta-hCG mutlaka yükselir. Bu nedenle kanamaya meyilli tümörlerdir. Makroskopik olarak da kanama ve nekroz odakları yaygındır. Koryokarsinomlarda metastaz açısından beyin incelemesi yapmak önemlidir.

Yolk Sak Tümörü

Endodermal sinüs tümörü olarak da adlandırılır ve erişkin tipteki GHT'lerin çok az bir kısmını oluşturur. Erişkin testis tümörlerinde sıklıkla mikst GHT'lerin bir komponenti olarak görülür.

Mediastinal ve çocukluk çağı GHT'lerinde ise çok sık görülür. Prepubertal dönemde en sık görülen testis tümörüdür. AFP sıklıkla yükselir. Mikroskopide Schiller-Duval cisimcikleri tipik olarak görülür (endodermal sinüse benzer şekilde bir damar çevresindeki malign hücrelerin bir kistik boşluğa doğru girinti yapması) ve olguların yaklaşık yarısında görülür.

Teratom

Embriyonik tabakalar olan endoderm, mezoderm ve ektoderm tabakalarının en az ikisinden gelişir. İyi diferansiye olmuş tümörler matür teratom olarak tanımlanır. Fetal veya embriyonel dokulara benzeyen ve kötü diferansiye olanlar immatür teratom olarak adlandırılır. Matür teratomlarda bu nedenle kemik, diş, saç veya epitel dokusu gibi dokulardan parçalar görülebilir. Bu nedenle, retroperitoneal metastaz yapmış olanlarında, direk üriner grafilerde kemik ve diş yapılarına ait opasiteler görülebilir. Erişkinlerde görülen testis tümörlerinde saf olarak çok nadir görülür. Mikst GHT'lerin bir komponenti olarak %50 oranında saptanan tümördür.

SEKS KORD STROMAL TÜMÖRLER

Leyding Hücreli Tümör

En sık görülen seks kord/stromal tümörlerdir. Vakaların yaklaşık %25'i çocuk olmakla birlikte çoğu 20-60 yaş arası erişkinlerde görülmektedir. Kriptorşidizm ile bağlantılı değildir. Erişkinlerde ağrısız kitle, jinekomasti, iktidarsızlık ve libido kaybı ile kendini gösterir. Çocuklarda testis kitlesi ve erken ergenlik (kasık kıllanması, erkeksi ses, baskın dış genital organ) görülebilir. Reinke kristalleri, Leydig hücreli tümörlerin yaklaşık %25-40'ında bulunur. Leyding hücreli tümörler, benign olan Leyding hücre hiperlazisinden ayırt edilmelidir. Bu ayrım için net bir histolojik kriter yoktur ve metastaz varlığı ayrımda kullanılacak en güvenilir kriterdir. En sık retroperitoneal bölgeye ve akciğerlere metastaz yaparlar. Bu nedenle patoloji maligniteyi destekliyorsa abdominopelvik BT ve akciğer grafisi ile metastaz odakları değerlendirilmelidir. Benign karakterli olgularda ek bir takip protokolüne gerek yoktur. Tedavide inguinal orşiektomi yapılmalıdır. Bu tümörler radyoterapi ve kemoterapiye dirençli olabilirler.

Sertoli Hücreli Tümör

Testis tümörlerinin %1'inden azını oluşturur. Bu tümörler kriptorşidizm ile ilişkili değildir. Tüm yaş gruplarında görülebilir. Jinekomasti vakaların 1/3'ünde görülür. Makroskopik olarak iyi sınırlı, homojen kıvamda, sarı-beyaz veya sarımsı-kahverengidir. Mikroskobik olarak Sertoli hücrelerine benzeyen epitelyal bir bileşen içerir. Tedavisi radikal inguinal orşiektomidir. Tümörlerin %90'ı benign olmasına rağmen, tümörün maligniteyi göstermesi için net bir histolojik kriter yoktur. Metastaz varlığı tek güvenilir kriterdir. Radyoterapi ve kemoterapi etkisiz ise ve retroperitoneal LAP varsa veya maligniteden şüpheleniliyorsa RPLND düşünülebilir. Benign tümörlerin takibi gereksizdir.

Granüloza Hücre Tümörleri

Çok nadirdir ve overin granüloza hücreli tümörlerine benzer. Artmış östrojen sekresyonu ve jinekomasti yaygındır. Düşük malignite potansiyeline sahiptirler. Radikal inguinal orşiektomi küratif tedavidir.

Gonadoblastom

Seminom benzeri germ hücreleri ve sertoliye farklılaşma gösteren seks kord hücrelerinden oluşan mikst germ hücre/seks kord karışımı tümördür. Disgenetik gonadları ve

interseks sendromları olanlarda karşılaşılan bir tümördür. Bu durumlarda bilateral tümör riski nedeniyle bilateral orşiektomi yapılmalıdır. Olguların %80'i primer amenore ile başvuran fenotipik olarak kadın olgulardır. Vakaların yaklaşık yarısı invaziv GHT'ye dönüştüğünden, bu tümör GHT'nin insitu formu olarak düşünülmelidir.

Tekoma/fibroma Grubu Tümörler

Bu tümör grubu çok nadirdir ve iyi huyludur.

B. Evreleme

Hastalığın anatomik yaygınlığını değerlendirmek için International Union Against Cancer (UICC) 2016 Tümör, Lenf Nodu, Metastaz (TNM) sınıflandırmasının kullanılması önerilmektedir (Tablo 2) (1,29).

Tablo 2. Testis Kanserinin TNM sınıflandırılması

Primer Tümör (pT) pTX Primer tümör değerlendirilemiyor (Radikal orşiektomi yapılmamışsa Tx kullanılır). pT0 Primer tümör varlığına dair bir belirti yok (testiste histolojik olarak tümör yerine skar olması). pTis İntratübüler germ hücreli neoplazi (karsinoma in situ). pT1 Tümör testis ve epididimis içinde sınırlıdır ve vasküler / lenfatik invazyon yapmamıştır; *tunica albuginea* içine invazyon olabilir fakat *tunica vaginalis*'e invazyon yoktur. pT2 Tümör testis ve epididimis içinde sınırlı ve vasküler / lenfatik invazyon yapmıştır veya *tunica albuginea'dan* devam ederek *tunica vaginalis*'e invazyon yapmıştır. pT3 Tümör spermatik kord invazyonu yapmıştır; vasküler / lenfatik invazyon var veya yok. pT4 Tümör skrotuma invazyon yapmıştır; vasküler / lenfatik invazyon var veya yok.
Bölgesel Lenf Düğümleri; Klinik (cN) NX Rejyonel lenf düğümleri değerlendirilemiyor. N0 Rejyonel lenf düğümlerine metastaz yok. N1 Çapı 2 cm veya daha küçük, tek veya multipl lenf nodu tutulumu. N2 Çapı 2 cm'den büyük ancak 5 cm'yi geçmeyen lenf nodu metastazı veya çapı 5 cm'yi geçmeyen 5'den fazla lenf nodu metastazı veya nod dışına yayılım yapan tümör tespit edilmesi. N3 Çapı 5 cm'den büyük lenf nodu metastazı.
Bölgesel Lenf Düğümleri; Patolojik (pN) pNX Rejyonel lenf düğümleri değerlendirilemiyor. pN0 Rejyonel lenf düğümlerine metastaz yok. pN1 Çapı 2 cm veya daha küçük ve sayısı 5'den az lenf nodu metastazı. pN2 Çapı 2 cm'den büyük ancak 5 cm'yi geçmeyen lenf nodu metastazı veya çapı 5 cm'yi geçmeyen 5'den fazla lenf nodu metastazı veya nod dışına yayılım yapan tümör tespit edilmesi. pN3 Çapı 5 cm'den büyük lenf nodu metastazı.
Uzak Metastaz (M) MX: Uzak metastaz değerlendirilemiyor. M0: Uzak metastaz yok. M1a Bölgesel olmayan lenf düğümlerine ya da akciğere metastaz. M1b Diğer organlarda uzak metastaz.
Serum Tümör Belirteçleri (S); Postoperatfif SX Tümör belirteçleri bakılmamış ya da sonuçları bulunamıyor. S0 Tümör belirteçleri normal sınırlarda. S1 LDH < 1,5 x N ve hCG < 5000 mlu/ml ve AFP < 1000 ng/ml. S2 LDH 1,5-10 x N veya hCG 5000-50.000 mlu/ml veya AFP 1000-10.000 ng/ml. S3 LDH > 10 x N veya hCG > 50.000 mlu/ml veya AFP > 10.000 ng/ml.

C. Prognostik Evreleme

International Union Against Cancer (UICC) 2016 TNM sınıflamasına göre prognostik gruplar tanımlanmıştır (Tablo 3) (1,29)

Gelişmiş ülkelerden gelen popülasyona dayalı hasta serilerinde, seminom hastalarının %75-80'i ve seminom dışı germ hücreli tümör (NSGCT) hastalarının yaklaşık %55-64'ü tanı anında evre I hastalığa sahiptir. Gerçek evre IS (orşiektomi sonrası sürekli yüksek veya artan serum tümör belirteç seviyeleri) seminom olmayan hastaların yaklaşık %5'inde bulunur (30,31)

Evre 1A: Hastaların primer tümörleri testis ve epididimle sınırlıdır, mikroskopta tümör hücreleri tarafından mikroskobik invazyon kanıtı yoktur, klinik vasküler veya lenfatik sisteme muayene veya görüntülemede metastaz belirtisi yoktur ve orşiektomi sonrası serum tümör belirteci seviyeleri normal sınırlar içindedir. Klnik evre I hastalığı olan hastalarda serum belirteç düşüşü normalleşene kadar değerlendirilmelidir.

Evre 1B: Hastalarda daha lokal olarak invaziv primer tümör vardır, ancak metastatik hastalık belirtisi yoktur.

Evre 1S: Orşiektomiden sonra hastalarda serum tümör belirteç seviyeleri sürekli olarak yükselmiştir (ve genellikle artmaktadır), bu durum subklinik metastatik hastalığı (veya muhtemelen kalan testiste ikinci bir germ hücreli tümörü) gösterir.

Tablo 3. Testis Kanseri için Prognostik Evreleme

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

D- Metastatik testis kanserinin prognostik risk grupları için;

The International Germ Cell Cancer Collaborative (IGCCCG) sınıflandırması

(1997) The International Germ Cell Cancer Collaborative (IGCCCG), klinik olarak bağımsız olumsuz faktörlerin tanımlanmasına dayalı metastatik germ hücreli tümörler (GHT) için prognostik bir risk faktörü sistemi tanımlamıştır. Sınıflandırma, sisplatin/etoposid bazlı birinci basamak kemoterapi ile tedavi edilen metastatik testiküler GHT kohortunda yeniden doğrulanmıştır. 1997 yılının rakamlarıyla karşılaştırıldığında, seminom olmayan hastaların beş

Tablo 4. Metastatik germ hücreli kanser (IGCCCG) için prognostik tabanlı evreleme sistemi (32,33)

İyi prognostik grup	
Non-seminom 5-yıllık PFS 90% 5-yıllık sağkalım 96%	***Bu kriterlerin tümü;*** Testis/retroperitoneal primer Non-pulmoner visseral metastaz yok AFP < 1,000 ng/mL hCG < 5,000 IU/L (1,000 ng/mL) LDH < 1.5 kat
Seminom 5-yıllık PFS 89% 5-yıllık sağkalım 95%	***Bu kriterlerin tümü;*** Herhangi primer odak Non-pulmoner visseral metastaz yok Normal AFP Herhangi HCG Herhangi LDH
Orta prognostik grup	
Non-seminom 5-yıllık PFS 78% 5-yıllık sağkalım 89%	**Bu kriterlerden herhangi biri;** Testis/retroperitoneal primer Non-pulmoner visseral metastaz yok AFP 1,000 - 10,000 ng/mL veya hCG 5,000 - 50,000 IU/L veya LDH 1.5 - 10 kat
Seminom 5-yıllık PFS 79% 5-yıllık sağkalım 88%	***Bu kriterlerin tümü;*** Herhangi primer odak Non-pulmoner visseral metastaz var Normal AFP Herhangi HCG Herhangi LDH
Kötü Prognostik grup	
Non-seminom 5-yıllık PFS 54% 5-yıllık sağkalım 67%	**Bu kriterlerden herhangi biri;** Mediasten primer Non-pulmoner visseral metastaz var AFP > 10,000 ng/mL veya hCG > 50,000 IU/L (10,000 ng/mL) veya LDH > 10 kat
Seminom	Kötü prognoz kriteri yoktur.

PFS = progresyonsuz sağkalım; AFP = alfa-fetoprotein; hCG = insan koryonik gonadotropini; LDH = laktat dehidrogenaz.

yıllık progresyonsuz sağkalımları (PFS) iyi ve orta risk için değişmemiştir, ancak kötü riskli hastalarda önemli ölçüde iyileşmiştir (% 41'den % 54'e). Beş yıllık genel sağkalım (OS), tüm gruplar için önemli ölçüde daha iyi olarak ölçülmüştür. Daha önce açıklanan IGCCCG risk prognostik gruplarının geleneksel bileşenlerine ek olarak, ileri yaş (lineer ilişki) ve akciğer metastazı, PFS için negatif faktörler olarak doğrulanmıştır (32).

Seminomda, iyi ve orta riskli hastalarda beş yıllık PFS %89 ve %79'a, buna karşılık gelen OS oranları %95 ve %88'e yükselmiştir. Laktat dehidrogenazın (LDH) ek bir olumsuz prognostik faktör olduğu kanıtlanmıştır. Normal üst sınırın 2.5 katından fazla LDH'si olan iyi prognozlu hastaların üç yıllık PFS'si %80 ve üç yıllık OS'si %92 dir, daha düşük LDH'li grupta bu oranlar sırasıyla %92 ve %97'dir (33).

PROGNOZ

Klinik Evre I seminom da metastatik nüks için risk faktörleri, tümör boyutu ve rete testisin stromal invazyonu olarak tanımlanmıştır. Her iki faktörün de olmaması, düşük bir tekrarlama riskini gösterir (%6). Non-Seminom evre I için; primer tümörün kan veya lenf damarlarına (LVI) invazyonu, gizli metastatik hastalığın en güvenilir tek belirleyicisidir.

Bir tümör içindeki embriyonal karsinom yüzdesi, LVI'nın pozitif ve negatif öngörü değerini (PPV, NPV) artırabilir, ancak yüzde değeri için kesin bir prognostik sınır yoktur. LVI ile beş yılda nüks riski %50 iken, LVI olmadan %15'dir. Evre I TK için önemli prognostik patolojik risk faktörleri Tablo 5'de listelenmiştir (34-36).

Tablo 5. Evre I testis kanserinde okült metastatik hastalık için patolojik risk faktörleri

Histolojik Tip	Seminom	Non-Seminom
Patolojik Risk Faktörleri	• Tümör Boyutu • Rete Testis İnvazyonu	• Peritümöral Dokuda Lenfovasküler İnvazyon

Teşhis ve Evrelendirme için EAU kılavuz önerileri (1)

Kanıt Özeti	Kanıt Seviyesi
Düşük sperm kalitesi, TK hastalarında tedaviden önce ve sonra sıklıkla bulunur. Sperm dondurulması, doğurganlığın korunması için en uygun maliyetli stratejidir.	2b
Orşiektomi öncesi ve sonrası serum tümör belirteçleri (AFP, β-hCG ve LDH) belirlenmelidir. Doğru evreleme, risk sınıflandırması, tedaviyi izlemek ve nüksü saptamak için kullanılırlar.	2b
Abdominal evreleme için kontrastlı tomografi, sırasıyla %67, %95, %87, %73 ve %83'lük bir medyan duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV ve doğruluk oranlarına sahiptir. Lenf nodu boyutunun artmasıyla duyarlılık azalır ve özgüllük artar.	2a
Göğüs evrelemesi için kontrastlı tomografi, sırasıyla %100, %93, %68, %100 ve %93'lük bir medyan duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV ve doğruluk oranlarına sahiptir.	2a

Kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve Manyetik rezonans görüntüleme beyin metastazının saptanması için temel görüntü modaliteleridir. Manyetik rezonans görüntüleme, uzmanlık gerektirmesine rağmen, Kontrastlı bilgisayarlı tomografiden çok daha hassastır.	2b
Florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisinin kemoterapi öncesi evreleme için sınırlı bir tanısal doğruluğu vardır.	2b
Tarama programlarını destekleyen üst düzey kanıt çalışmaları yoktur.	2b
Testis koruyucu cerrahide, frozen incelemenin güvenilir olduğu ve nihai histopatoloji ile yüksek düzeyde uyumlu olduğu gösterilmiştir.	1b
Testis lezyonunun güvenle takip edilebilmesi için herhangi bir boyut kriterini destekleyen kanıt yoktur.	2b
Risk faktörü olmayan hastalarda, kontralateral GCNIS ve metakron germ hücreli testis tümörü insidansı düşüktür.	2b

Öneriler	Güç Derecesi
Testis kanseri (TK) tedavisine başlamadan önce tüm erkeklerle sperm bankasını tartışın.	Güçlü
TK şüphesi olan tüm hastalarda bilateral testiküler ultrason (US) yapın.	Güçlü
Supraklaviküler, servikal, aksiller ve inguinal lenf nodları, meme ve testisleri içeren fizik muayene yapın.	Güçlü
Yarı ömür kinetiğini hesaba katarak orşiektomiden önce ve sonra serum tümör belirteçlerini ölçün.	Güçlü
Teşhisi doğrulamak ve lokal yayılımı (pT kategorisi) tanımlamak için orşiektomi ve testisin patolojik incelemesini yapın. Yaygın metastaz nedeniyle hayatı tehdit eden bir durumda, orşiektomiden önce kemoterapiye başlayın.	Güçlü
TK tanısı olan hastalarda kontrastlı bilgisayarlı tomografi taraması (göğüs, karın ve pelvis) yapın. MRG için İyot alerjisi veya diğer sınırlayıcı faktörler varsa bilgisayarlı tomografi çekin.	Güçlü
Çoklu akciğer metastazı olan veya İnsan Koryonik Gonadotropin (β-hCG) değerlerinin yüksek beta alt birimi olan hastalarda veya kötü prognozlu IGCCCG risk grubunda beyin MRG (veya mevcut değilse beyin CT'sini) gerçekleştirin.	Güçlü
Evreleme için pozitron emisyon tomografisi bilgisayarlı tomografi veya kemik taraması kullanmayın.	Güçlü
TK'li hastaları kendi kendine muayene yapmaya ve birinci derece erkek akrabalarını kendi kendine muayene ihtiyacı konusunda bilgilendirmeye teşvik edin.	Zayıf
Enükleasyona uygun iyi huylu testis tümörü olma olasılığı yüksek olan hastalarda testis koruyucu cerrahiyi frozen inceleme ile tartışın.	Güçlü
TK'li ve kontralateral germ hücreli neoplazi 'insitu' (GCNIS) için yüksek risk altında olan hastalarda kontralateral testis biyopsisini tartışın.	Zayıf

KAYNAKLAR

1. Laguna MP. Albers P, Algaba F et al. EAU Guidelines on Testicular Cancer. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. https://uroweb.org/guideline/testicular-cancer/ 2021.
2. Park JS, Kim J, Elghiaty A, Ham WS. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. Medicine (Baltimore). 2018 Sep;97(37):e12390. doi: 10.1097/MD.0000000000012390
3. Gurney JK, Florio AA, Znaor A, Ferlay J, Laversanne M, Sarfati D, Bray F, McGlynn KA. International Trends in the Incidence of Testicular Cancer: Lessons from 35 Years and 41 Countries. Eur Urol. 2019 Nov;76(5):615-623. doi: 10.1016/j.eururo.2019.07.002
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016; 66(1):7–30.

5- Baird DC, Meyers GJ, Hu JS. Testicular Cancer: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2018 Feb 15;97(4):261-268

6. Nigam M, Aschebrook-Kilfoy B, Shikanov S, et al. Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. World J Urol 2015;33(5):623–31.
7. Smith ZL, Werntz RP, Eggener SE. Testicular Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Management. Med Clin North Am. 2018 Mar;102(2):251-264. doi: 10.1016/j.mcna.2017.10.003.
8. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, et al. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. N Engl J Med 2007;356(18):1835–41.
9. Peterson AC, Bauman JM, Light DE, et al. The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years old. J Urol 2001;166(6): 2061–4.
10. DeCastro BJ, Peterson AC, Costabile RA. A 5-year follow-up study of asymptomatic men with testicular microlithiasis. J Urol 2008;179(4):1420–3
11. Hemminki K, Li X. Familial risk in testicular cancer as a clue to a heritable and environmental aetiology. Br J Cancer 2004;90(9): 1765–70.
12. Dalgaard MD, Weinhold N, Edsga¨rd D, et al. A genome-wide association study of men with symptoms of testicular dysgenesis syndrome and its network biology interpretation. J Med Genet 2012;49(1):58–65.
13. Mieritz MG, Christiansen P, Jensen MB, et al. Gynaecomastia in 786 adult men: clinical and biochemical findings. Eur J Endocrinol. 2017;176(5):555-566.
14. Coursey Moreno C, Small WC, Camacho JC, et al. Testicular tumors: what radiologists need to know—differential diagnosis, staging, and management. Radiographics. 2015;35(2):400-415.
15. Isidori AM, Pozza C, Gianfrilli D, et al. Differential diagnosis of nonpalpable testicular lesions: qualitative and quantitative contrast-enhanced US of benign and malignant testicular tumors. Radiology. 2014;273(2):606-618.
16. Pedersen MR, Sloth Osther PJ, Nissen HD, Vedsted P, Møller H, Rafaelsen SR. Elastography and diffusion-weighted MRI in patients with testicular microlithiasis, normal testicular tissue, and testicular cancer: an observational study. Acta Radiol. 2019;60(4):535-541.
17. Rocher L, Criton A, Gennisson JL, et al. Characterization of Testicular Masses in Adults: Performance of Combined Quantitative Shear Wave Elastography and Conventional Ultrasound. Ultrasound Med Biol. 2019;45(3):720-731.
18. Pierorazio PM, Cheaib JG, Tema G, et al. Performance Characteristics of Clinical Staging Modalities for Early Stage Testicular Germ Cell Tumors: A Systematic Review. J Urol. 2020;203(5):894-901
19. Leibovitch L, Foster RS, Kopecky KK, Donohue JP. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. J Urol. 1995;154(5):1759-1763.
20. Feldman DR, Lorch A, Kramar A, et al. Brain Metastases in Patients With Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Treatment Options--An Analysis From the Global Germ Cell Cancer Group. J Clin Oncol. 2016;34(4):345-351.
21. Cassidy FH, Ishioka KM, McMahon CJ, et al. MR imaging of scrotal tumors and pseudotumors. Radiographics. 2010;30(3):665-683.
22. Sohaib SA, Koh DM, Barbachano Y, et al. Prospective assessment of MRI for imaging retroperitoneal metastases from testicular germ cell tumours. Clin Radiol. 2009;64(4):362-367
23. de Wit M, Brenner W, Hartmann M, et al. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. Ann Oncol. 2008;19(9):1619-1623.
24. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, et al. [18F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. J Clin Oncol. 2008;26(36):5930-5935.
25. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. J Clin Oncol. 2004;22(6):1034-1039.
26. Cathomas R, Klingbiel D, Bernard B, et al. Questioning the Value of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Residual Lesions After Chemotherapy for Metastatic Seminoma: Results

of an International Global Germ Cell Cancer Group Registry [published online ahead of print, 2018 Oct 4]. J Clin Oncol. 2018;JCO1800210.
27. Batool A, Karimi N, Wu XN, Chen SR, Liu YX. Testicular germ cell tumor: a comprehensive review. Cell Mol Life Sci. 2019 May;76(9):1713-1727. doi: 10.1007/s00018-019-03022-7. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30671589.
28. Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. Histopathology. 2017;70(3):335-346. doi:10.1111/his.13102
29. Brierley JE, Gospodarowicz MK, Wittekind C. The TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition. 2016. https://www.wiley.com/en-gb/
30. Klepp O, Flodgren P, Maartman-Moe H, et al. Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. Value of pre- and post-orchiectomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). Ann Oncol. 1990;1(4):281-288.
31. Verhoeven RH, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Markedly increased incidence and improved survival of testicular cancer in the Netherlands. Acta Oncol. 2014;53(3):342-350.
32. Gillessen, S, Collette L, Daugaard G, et al. Redefining the IGCCCG classification in advanced non-seminoma. Annals of Oncology, 2019. 30: v357.
33. Beyer J, Collette L, Daugaard G, et al. Prognostic factors in advanced seminoma: An analysis from the IGCCCG Update Consortium. Journal of Clinical Oncology, 2020. 38: 386.
34. B Boormans JL, Mayor de Castro J, Marconi L, et al. Testicular Tumour Size and Rete Testis Invasion as Prognostic Factors for the Risk of Relapse of Clinical Stage I Seminoma Testis Patients Under Surveillance: a Systematic Review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. Eur Urol. 2018;73(3):394-405..
35. Zengerling F, Kunath F, Jensen K, Ruf C, Schmidt S, Spek A. Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage I seminoma undergoing surveillance-A systematic review. Urol Oncol. 2018;36(10):448-458.
36. Albers P, Siener R, Kliesch S, et al. 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;21(8):1505-1512.

Testis Tümörlerinde Cerrahi Tedavi

Ozan EFESOY, Ercüment ULUSOY

61 Bölüm

Testis tümörleri nispeten nadir görülen tümörler olup, erkekteki malign neoplazmların %1'ini oluşturmaktadır. Bununla birlikte 15-35 yaş arası erkeklerde en sık görülen solid tümörlerdir ve son 30 yılda hastalığın insidansında belirgin bir artış bulunmaktadır. Testis tümörleri özellikle genç erkek popülasyonda görüldüğünden, tanı ve tedavideki olası gecikme ya da eksiklikler gereksiz morbidite ve mortalitiye yol açmaktadır. Günümüzde testis tümörlerinin tedavisi, cerrahi, kemoterapi, radyoterapi gibi parametrelerin bir ya da birkaçını kombine olarak içerdiğinden tedavide multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Özellikle 1960'lı yıllarda testis tümörlerinde %60-65 olan sağkalım oranının, 2000'li yıllara gelindiğinde %90'ların üzerine çıkması solid tümörlerde başarılı multidisipliner yaklaşımın önemini bir kez daha ortaya koymuştur. Günümüzde testis tümörlerinin cerrahi tedavisinde inguinal orşiyektomi, testis korucu cerrahiler, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) ve kemoterapi sonrası kitle rezeksiyonu prosedürleri uygulanmaktadır.

İNGUİNAL ORŞİYEKTOMİ

Testis dışında bir yere lokalize edilemeyen intraskrotal bir kitle varlığı inguinal yaklaşımla yapılacak bir cerrahi müdahele için yeterli bir endikasyondur. Testis içerisinde saptanan kitlelerin tümü aksi kanıtlanıncaya kadar malign kabul edilmeli ve bunlara cerrahi olarak müdahale edilmelidir. Radikal orşiyektomi ile birlikte spermatik kordun internal inguinal halka seviyesinde yüksek ligasyonu, testiküler neoplazm şüphesi olan hastalarda tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır. Bu sayede minimal morbidite ile hem hastalığın tanısında gecikme önlenmekte ve lokal kontrolü sağlanmakta hem de tümörün evrelemesi ve kategorizasyonu sağlanarak uygun tedavi planlaması gerçekleştirilebilmektedir.

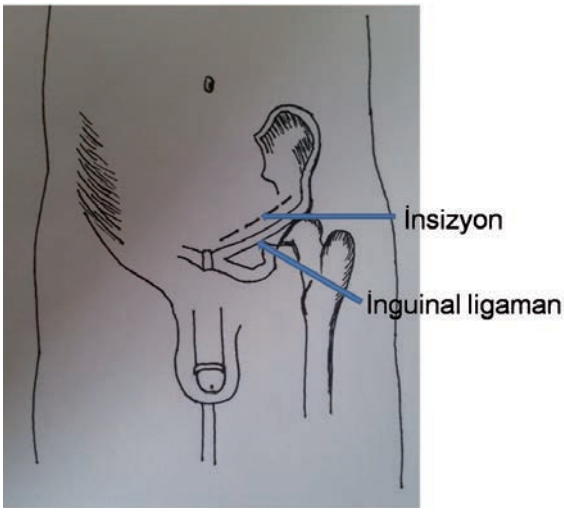
Literatürde testiküler tümörlerde %4 ila %17 oranında skrotal orşiyektomi, transskrotal biyopsi ya da ince iğne aspirasyonu gibi suboptimal yaklaşımlar bildirilmektedir. Skrotal girişimin yapıldığı 206 olgunun meta-analizinde inguinal orşiyektomide %0.4 olan lokal rekürrens oranının skrotal

girişimde %2.9 olduğu, sistemik rekürrens ya da sağkalım oranlarında ise inguinal orşiyektomiye göre anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise skrotal orşiyektomi yapılan olguların hemiskrotektomi spesmenlerinde %11 oranında tümör bulunduğu bildirilmiştir. Bu nedenle günümüzde testis tümörlerinde altın standart yaklaşım inguinal orşiyektomi olarak kabul edilmektedir.

Cerrahi Teknik

Radikal orşiyektomi, lokal anestezi eşliğinde, spinal anestezi gibi bölgesel anestezi ile ya da genel anestezi altında uygulanabilmektedir. Ek hastalığı olmayan olgularda önerilen yöntem genel anestezi altında yapılan uygulamalardır. Bu sayede spermatik kordun manipülasyonuna bağlı gelişebilecek visseral ağrı da kontrol edilmiş olur. İnguinal orşiyektomi için hasta supin yatar pozisyonda, kitlenin bulunduğu hemiskrotuma ulaşılabilecek şekilde alt abdominal bölge, penis ve skrotum cerrahi işlem için uygun arıtım yapıldıktan sonra örülür. İnguinal ligamanın yaklaşık 2 cm medialinden ligamana paralel olarak Langerhans cilt çizgileri boyunca pubik tuberkülden inguinal ring seviyesine kadar uzanan 8-10 cm'lik insizyon yapılır. Kozmetik görünümü daha iyi olduğundan inguinal ringin 1 cm aşağısından başlanarak 7-8 cm'lik horizantal bir insizyon da tercih edilebilir **(Şekil 1)**.

Camper ve skarpa fasiyaları eksternal oblik aponevroz hizasına kadar insize edilerek eksternal oblik fasiyanın üzeri temizlendikten sonra fasiyal liflere paralel insizyon yapılarak inguinal kanalın üst kısmı açılır. İlioinguinal sinir bulunarak serbestleştirilir ve operasyon sahası dışına ekarte edilerek kesilmesi engellenir. Eksternal oblik fasiyanın açılması ile inguinal kanal tamamen görünür hale gelir ve bu sayede spermatik kord internal inguinal ring seviyesine kadar tamamen serbestleştirilir. Spermatik kord



Şekil 1a. İnguinal orşiektomi kesisi



Şekil 1b. İnguinal orşiektomi

serbestleştirilirken inferior epigastrik venlerin zarar görmemesine özen gösterilmeli, spermatik kord içerisinde bağırsak anslarının bulunabileceği indirek inguinal herni varlığı olabileceği akılda tutularak dikkatli olunmalıdır. Spermatik kord tamamen serbestleştirilerek penröz bir dren yardımıyla askıya alındıktan sonra internal inguinal ring seviyesinde ezmez bir klemp yardımıyla vasküler yapıların tam oklüzyonu sağlanacak şekilde klempe edilmelidir (penröz drenle 2 kez donülüp klemp konularak da kapatılabilir). Bu işlemlerden sonra testis ve zarları dikkatlice doğurtularak gubernakular bağlantıları ayrılır ve hemiskrotum cildi aşağıdan yukarı doğru itilerek testis cerrahi saha içerisine doğru mobilize edilir. Testisin alt kısmındaki gubernakulum klempe edilip skrotal cilde zarar vermemeye özen gösterilerek 2/0 veya 3/0 emilebilir bir sütür ile bağlanılarak kesilir. Daha sonra tamamen serbestleştirilmiş olan spermatik korda inguinal ring seviyesinde penröz turnikenin proksimaline iki adet Kelly klemp ya da kaba right angle yerleştirilir. Penröz turnikenin distaline de üçüncü bir klemp konulur. Daha sonra spermatik kord kesilip testis cerrahi alanın dışına çıkartılarak orşiyektomi tamamlanır. İnternal inguinal ring altına yerleştirilmiş iki klempin arasından 0 numara ipekle dikişli ve serbest olmak üzere bağlamalar yapılarak klempler çıkartılır. Bağlamalardan birisi daha sonra retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapılma ihtimali göz önünde bulundurularak rezidüel kord yapılarının tanınmasını sağlamak amacıyla uzun bırakılmalıdır. Bir diğer yöntemde ise vaz deferens disseke edilerek, vaz deferens ve spermatik kord ayrı ayrı bağlanmaktadır. Her iki yöntemde de internal inguinal halkadaki güdük retroperitona doğru retrakte edilmelidir. Daha sonra inguinal kanal tabanına göz atılıp, hemiskrotum içeri doğru everte edilerek olası kanama odakları açısından değerlendirilir. Kanama kontrolünü takiben cerrahi loj steril serum fizyolojik ile irrige edilerek fasiya internal inguinal halka seviyesinden başlanarak pubik tüberküle kadar 2/0 prolen ya da vicryl ile kapatılır. Fasiya kapatılırken ilioinguinal sinirin sütüre edilmemesine özen gösterilmelidir. İşlem sonunda cilt de subkütiküler olarak kapatılır.

Gecikmiş İnguinal Orşiyektomi

İleri evre testis tümörlerinde inguinal orşiyektomi yapılması konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar hangi evrede olursa olsun testis tümörü yakalandığı anda inguinal orşiektomi yapılması gerektiğini savunurken, bazı otörler kemoterapinin bir an önce başlatılabilmesi için orşiektominin ertelenmesi gerektiğini ileri sürmektedirler. Orşiyektominin ertelenmesini savunan araştırmacıların temel dayanağı; orşiyektomi sonrası nadir de olsa gelişebilecek komplikasyonların kemoterapi başlanmasını geciktirebileceği düşüncesidir. Sistemik kemoterapi sonrası gecikmiş orşiyektomi yapılan 160 hastalık bir seride hastaların %25'inin testisinde anlamlı kanser ve %31'inde ise teratom saptanmıştır. Buna karşın orşiyektomi yapılmasını savunan arştırmacılar; kemoterapi esnasında testisin neoplazi kaynağı olmaya devam edeceği, kemoterapötik ajanların (özellikle bleomisin) pulmoner toksisiteye neden olarak anesteziye bağlı komorbiditeyi artırabileceği görü-

şünü ileri sürmektedirler. Yine bir çalışmada orşiyektomi yapılması ertelendiğinde kemoterapi sonrası parsiyel ya da komplet remisyona giren ileri evre olgularda kemoterapi sonrası alınmayan testiste %45 oranında karsinom ya da teratom saptandığı bildirilmiştir. Bütün bu veriler ışığında genel kanı ileri evre testis tümörlerinde de, hayatı tehdit eden yaygın hastalık haricinde, inguinal orşiyektominin kemoterapi öncesinde yapılması yönündedir.

Komplikasyonlar

İnguinal orşiyektomide en önemli komplikasyon operasyon sonrası intraskrotal hematom gelişmesidir. Bu komplikasyonun gelişmemesi için operasyon sırasında kanama kontrolünün dikkatli yapılması gerekmektedir. Skrotum genişleyebilir bir yapı olduğundan olası kanama tamponad gelişimi ile durmayabilir ve büyük boyutlara ulaşabilir. Baskılı skrotal pansuman yapılarak hematomun büyümesi engellenebilir ve sıklıkla konservatif takiple hematom kendiliğinden rezorbe olmaktadır. Spermatik kordun bağlandığı sütürlerde gevşeme olursa retroperitoneal hematom gelişebilir. Ameliyat sonrası evreleme için yapılan tomografilerde bu retroperitoneal hematomlar lenfadenopati ile karışabilir.

İnguinal orşiyektomi yapılan hastalarda gelişebilecek bir diğer komplikasyon ise skrotal yaralanma olmasıdır. Tümör kontaminasyonu olmaksızın gelişen skrotal yaralanmalarda lokal rekürrens riski oldukça düşüktür. Geçmişte skrotal yaralanma olduğunda hemiskrotumektomi, inguinal lenfadenektomi ya da skrotal radyoterapi önerilmekteydi.

TESTİS KORUYUCU CERRAHİ

Organ koruyucu cerrahi pek çok ürolojik tümörde tedavi alternatifleri arasında yerine almış olup bu prosedürle; kalıcı kür sağlanırken, benign olma olasılığı olan lezyonlarda gereksiz agresif tedavinin önlenmesi ve organ fonksiyonlarının korunması amaçlanmaktadır. Testis tümörlü olguların %1-5'inde karşı testiste de tümör gelişmektedir. Gonadlar vital organlar olmadıklarından bilateral testis tümörlerinde asıl tedavi bilateral orşiyektomi olmalıdır. Ancak bilateral orşiyektomi; infertilite, ömür boyu androjen replasmanı ve genç yaşta kastrasyona uğramanın psikolojik sorunlarını da beraberinde getireceğinden iyi seçilmiş olgularda organ koruyucu cerrahi uygulamanın da iyi bir seçenek olabileceği ortaya konulmuştur. Testis tümörlerinde organ koruyucu cerrahi ya da diğer adıyla parsiyel orşiyektomi genel olarak bilateral germ hücreli tümör varlığında, soliter testisli olgularda tümör varlığında, karşı testisin ileri derecede atrofik olduğu durumlarda, epidermoid kist ve basit kist gibi benign lezyonların varlığında, çocukluk çağında saptanan testis kitlelerinde (prepubertal tümörlerin büyük kısmı benign olduğundan) yapılması uygun olan istisnai bir yöntemdir. Karşı testis normal ise endikasyonu yoktur. Alman testis kanseri grubunun yaptığı bir çalışmada parsiyel orşiyektomi yapılan 63 hastanın ortalama 74 aylık takip süresinde, olguların 4'ünde lokal rekürrens saptanmış olup, bu hastaların tümü tedavi edilmemiş intratübüler germ hücre neoplazili hastalardır. Hastaların %90'ı normal testosteron düzeylerini korumuşlardır.

Testis koruyucu cerrahi endikasyonları (Avrupa Germ Hücreli Kanser Konsensus Grubu)

Soliter testis varlığı
Lezyon boyutu < 2 cm veya tümör boyutunun testis hacminin %30'undan küçük olduğu durumlar
Ameliyat öncesi serum testosteron düzeylerinin normal olması
Operasyon ekibinin testis koruyucu cerrahi konusunda deneyimli olması
Hastanın yöntemin yarar ve olası riskleri hakkında bilgilendirilmiş olması
Operasyon sonrasında yakın takip gerektiğinin hasta tarafından anlaşılmış olması ve hastanın uyumlu olması

Organ koruyucu cerrahi yapılan olguların yaklaşık %82'sinde eşlik eden tübüler intraepitelyal neoplazi (TİN) olduğundan, cerrahi sonrası 20 Gy adjuvan radyoterapi uygulanması önerilmektedir. Hastalığın testis dışına yayılımı ile ilgili en ufak bir şüphe varlığında organ koruyucu cerrahi tercih edilmemeli, organ korucu cerrahi sonrası tümör markerları normal düzeye inmeyen olgularda rezidüel testis dokusu mutlaka çıkarılmalıdır. Ameliyattan önce rete testis ve epididim invazyonu olup olmadığının belirlenmesi, enükleasyonu kolaylaştıracak psödokapsül varlığını ortaya koymak adına skrotal ultrasonografiye ek olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de önerilmektedir.

Cerrahi Teknik

Organ koruyucu cerrahi yapacak olan cerrah bu konuda yeterli deneyime sahip olmalı, testisin vasküler anatomisini iyi bilmelidir. Bu sayede testiküler atrofi gibi komplikasyonlar minimal düzeye indirilebilir. İnguinal insizyon yapıldıktan sonra spermatik korda ulaşılır. Sertoli hücreleri sıcak iskemi durumunda 30 dakikada hasar gördüğünden, spermatik kord penröz bir drenle oklüde edilmeden önce testis, yaklaşık olarak 5 dakika süreyle buz parçaları ile sarılarak soğutulur. Testis operasyon sahasına doğurtulduktan sonra intratestiküler kitle palpe edilir, intraoperatif ultrasonografi yardımıyla hem küçük boyutlu tümörlerin lokalizasyonu hem de damarsal yapıların tespiti sağlanabilir. Tümör yeri saptanarak kord ve testis çevresine buz sarıldıktan sonra soğuk iskemi altında tunika albugineanın tümöre en yakın yerinden insize edilmesini takiben tümörün psödokapsülünün çevresi disseke edilir ve 1-2 mm'lik normal parankim dokusunu da içerecek şekilde enükle edilir. Kanama kontrolü sağlamak amacı ile bipolar elektrokoter kullanılabilir. Enükleasyon sonrası spesimen hemen frozen için gönderilir ve sonuç malign olarak geldiği taktirde tümör yatağından 4 adet biyopsi alınarak yeniden frozen değerlendirme için gönderilir. Frozen sonuçlarına göre cerrahi rezeksiyon genişletilebilir. Sağlam parankimden de örnekler alınarak Bouin solüsyonuna konularak olası TİN varlığı araştırılmak üzere patolojik incelemeye gönderilmelidir. İşlem bitiminde tunika albuginea 5/0 monocryl sütürler ile kontinü olarak kapatılır.

Kanser Kontrolü, Fertilite ve Endokrin Fonksiyon

Tüm kanser olgularında olduğu gibi testis kanserinde de öncelikle uzun sağkalım amaçlanmaktadır. Testis koruyucu cerrahide temel avantaj endokrin fonksiyonların ko-

runuyor olmasıdır. Burada en önemli sorun tümöre komşu testis dokusunda % 85'lere varan oranlarda TİN görülmesi ve bu odakların 5 yıl içerisinde %50'ye varan oranlarda invaziv kansere dönüşme riskinin bulunmasıdır. Bu nedenle ipsilateral sağlam testis parankiminde TİN saptandığında lokal rekürrensi önlemek için 18-20 Gy radyoterapi uygulanması önerilmektedir. Alman Çalışma Grubu tarafından lokal rekürrens oranı %5.4 olarak bildirilmekte ve lokal rekürrens saptanan olguların tümünde tümör komşuluğunda TİN varlığı ve çeşitli nedenlerle radyoterapi uygulanamadığı rapor edilmektedir. Radyoterapi sonrası hastalarda Leydig hücre disfonksiyonu ve hipogonadizm gelişebilmektedir. Ayrıca testis koruyucu cerrahi sırasında spermatik kordun uzun süre klempli kalması da sıcak iskemiye yol açmak suretiyle Leydig hücre disfonksiyonuna yol açabilmektedir. Bu nedenle testis koruyucu cerrahi sonrası 3. ayda yapılan kontrollerde serum testosteron düzeylerinin normal olduğu gözlenen hastalar radyoterapinin kaçınılmaz olarak infertilite ile sonuçlanacağı konusunda bilgilendirilerek radyoterapiye gönderilmelidirler. Çocuk sahibi olma isteği olan hastalarda fertilite ile ilgili planlamalar yapılıncaya kadar radyoterapi ertelenebilir. Tüm bu zararlı etkilere rağmen testis koruyucu cerrahi uygulanıp adjuvan radyoterapi alan hastaların %85'inde serum testosteron seviyelerinin normal olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Bu bilgiler ışığında testis koruyucu cerrahi ile ilgili daha çok sayıda kontrollü çalışmalar yapılıncaya kadar bilateral testis tümörlü olgularda parsiyel orşiyektomiye temkinli bir şekilde yaklaşmak gerekmektedir.

RETROPERİTONEAL LENF NODU DİSSEKSİYONU

Testis ve retroperitoneal bölgenin ilişkisi 19. yüzyıldan bu yana cerrahlar tarafından araştırılmakta olup RPLND'nin evre II seminom dışı germ hücreli testis tümörlü (NSGHT) hastalarda tedavi etkinliği ilk olarak Hinman tarafından bildirilmiştir. Esas olarak 2. Dünya Savaşı esnasında askeri hastanelerde çok sayıda genç yetişkinin değerlendirilmesi ve fazla sayıda testis tümörlü olgunun görülmesi sonucu Evre I ve II seminom dışı hastalığın tedavisinde RPLND etkin bir seçenek haline gelmiştir. RPLND'nin çıkış prensibi, klinik evre I NSGHT'de patolojik evrenin %100'e yakın oranda doğru belirlenebilmesi ve mikroskopik hastalığı olanların bu ameliyatla büyük oranda tedavi edilebilmesidir. Tam şifa sağlayabilmesi, kısa ve uzun dönem ciddi morbiditesinin olmaması nedeniyle RPLND klinik evre I NSGHT hastalarında izlem ve primer kemoterapi yanında iyi bir tedavi alternatifi olarak yerini korumaktadır.

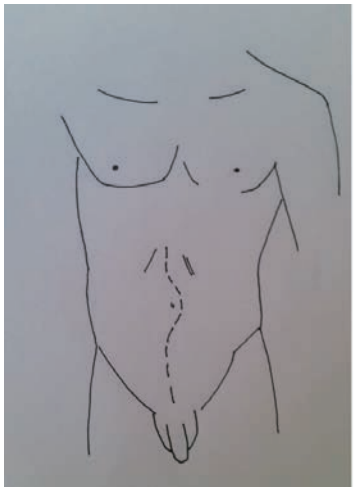
Günümüzde seminomların birincil tedavisinde RPLND'nin yeri bulunmamaktadır. Evre I NSGHT'de Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzu yalnız Evre IB (pT2-pT4; yüksek risk) olan hastalardan çok iyi seçilmiş, adjuvan kemoterapinin kontrendike olduğu veya kemoterapi yahut izlemi istemeyenlere birincil tedavi olarak RPLND önerilebileceğini savunurken Amerika Birleşik Devletleri'nde ise RPLND endikasyonları daha geniş tutulmuş olup Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) klavuzunda klinik evre I NSGHT'lerde düşük risk varlığında izlem ve RPLND eşit seçenekler,

yüksek risk grubunda RPLND ilk seçenek birincil tedavi olarak önerilmektedir. Evre II A/B NSGHT'de ise, hem EAU hem de NCCN kılavuzunda, RPLND birincil tedavi seçeneklerinden biri olarak yer almaktadır.

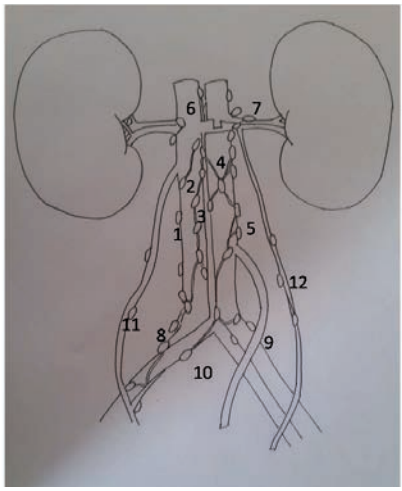
Cerrahi Teknik

Lenf nodu diseksiyonu için retroperitoneal bölgeye ulaşım ya orta hat transperitoneal kesi ile ya da torakoabdominal kesi ile gerçekleştirilir. Orta hat transperitoneal kesi ile her iki tarafa iyi erişim sağlanırken, torakoabdominal kesi ile suprahiler bölgeye erişim kolay olup ameliyat sonrası ileus daha az oranda görülmektedir **(Şekil 2 ve 3)**. Akciğer metastazına yönelik cerrahi girişim planlanıyorsa torakoabdominal kesi ile eş zamanlı olarak lenf nodu diseksiyonu yapmak mümkündür.

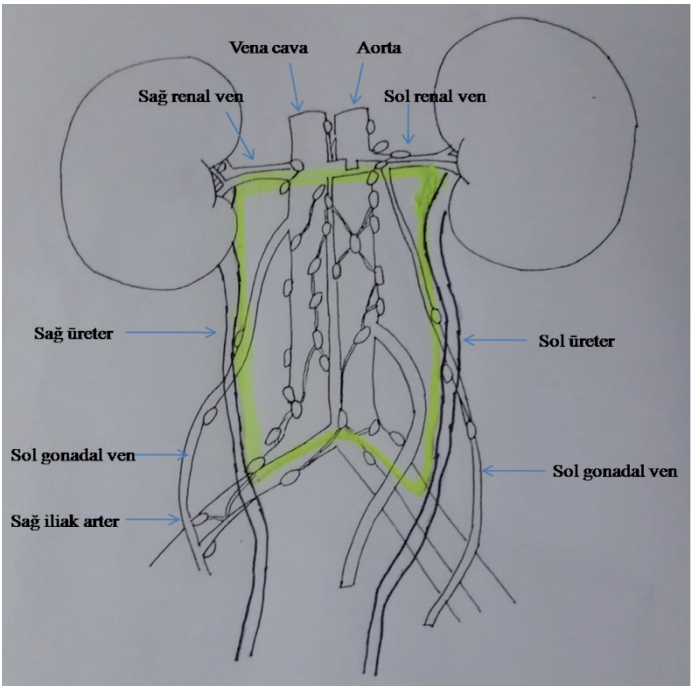
Klasik RPLND yukarıda diyafragmadan her iki suprahiler diseksiyonu da içerecek şekilde, aşağıda iliyak arter bifurkasyonuna kadar ve her iki yanda üreterlere kadar tüm retroperitoneal lenf nodlarının disseksiyonunu içermektedir **(Şekil 4)**. Donohue tarafından tanımlanan klasik RPLND'de orta hat kesisini takiben arka periton Winslow deliğinden başlanarak çekum etrafından dönülür ve inferior mezenterik arter (İMA) seviyesine kadar kesilir. İMA da kesilerek sağ kolon ve ince bağırsaklar, bağırsak torbasında göğüs kafesi üzerine yerleştirilir. Ameliyat masasına tespit edilen bir Bookwalter ekartörü ile retroperitoneal bölgede iyi bir hakimiyet sağlanır. Aort ve vana cava retoperitoneal dokulardan böl ve çevir (split and roll) hareketiyle lomber arter ve venlerin bağlanıp kesilmesiyle ayrılır. Böbrek damarları da aynı şekilde serbestleştirilerek tüm damarlar lenfatiklerden ayrılmış olur ve böylece karın arka duvarına bağlı olarak parakaval, interaortakaval, paraaortik ve interiliyak olmak üzere 4 adet lenf paketi kalmış olur. Son olarak lomber damarları ve sempatik zincirleri kontrol ederek bu lenf paketleri karın arka duvarından ayrılarak çıkartılır.



Şekil 2. Orta hat transperitoneal kesi



Şekil 3. Retroperitoneal lenf nodlarının anatomik bölgelere göre dağılımı.



Şekil 4. Klasik RPLND için cerrahi sınırlar

Her ne kadar terapötik etkinliği kanıtlansa da geniş suprahiler diseksiyon pankreatik, lenfatik ve renovasküler komplikasyonları beraberinde getirmektedir. Bir diğer önemli komplikasyon da sempatik sinir liflerinde hasara bağlı olarak antegrad ejakülasyon kaybı ve infertilite gelişmesidir. Çeşitli çalışmalarda düşük evre NSGHT'lerde suprahiler metastazın oldukça az olduğu gösterilmiş, bu nedenle günümüzde; hem beraberinde getirdiği komplikasyonlar hem de düşük risk nedeni ile düşük evre NSGHT'lerde klasik RPLND uygulamasından uzaklaşılmıştır. Ancak ileri evre hastalıkta sitoredüktif kemoterapiden sonra rezidüel hiler ya da suprahiler kitleler için klasik RPLND halen uygulanmaktadır.

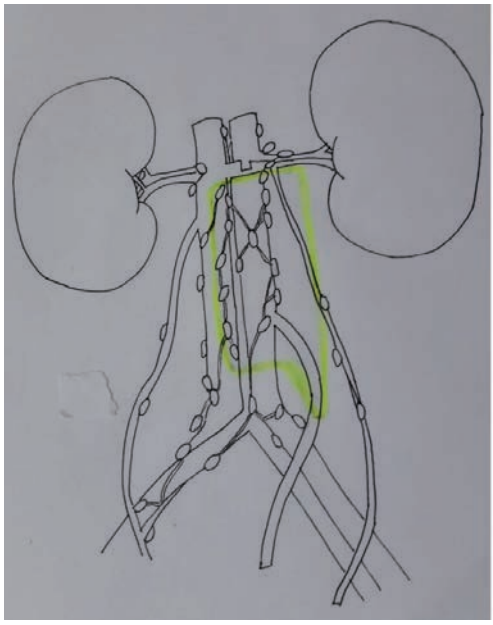
1960'lı yıllardan sonra yapılan lenfanjiyografi çalışmalarında erken evre hastalığın çoğunlukla aynı tarafta ve infrahiler olduğu, suprahiler hastalığın ise daha ileri evrelerde (Evre II B/C) saptandığı, ek olarak soliter metastazların da çoğunlukla aynı tarafta ve infrahiler oldukları gösterilmiştir. Klasik RPLND'de tama yakın antegrad ejakülasyon kaybının olması ve erken evre hastalıkta çoğunlukla ipsilateral tutulum görülmesi nedeniyle modifiye tekniklerin geliştirilmesi için ihtiyaç doğmuştur. Narayan ve arkadaşları ilk olarak cerrahi sınırların modifikasyonu ile olguların % 45'inde üçüncü yılda ejakülasyonun kendiliğinden normale döndüğünü bildirmişler, sonraki çalışmalarda da sağ ve sol taraflı primer tümörler için modifiye RPLND sınırları ortaya konulmuştur. Ejakülasyonun başarılı bir şekilde korunması sağ tarafın diseksiyonlarında sola oranla daha yüksektir.

Sol modifiye RPLND'de arka periton sol kolon lateralinden açılarak mediyalize edilir. Efferent sinirler aort üzerinden iliyak bölgeye ilerlerken disseke edilebilirler ya da sol gonadal ven çıkarıldıktan sonra paraaortik dokular psoas üzerinden lateralden mediyale doğru disseke edilerek sempatik zincir tanımlanabilir. Sinirler kontrol edildikten sonra aort üzerindeki dokular bölünerek sol renal arter disseke edilir ve paraaortik, preaortik ve üst bölümdeki interaortakaval lenf dokuları çıkarılır **(Şekil 5a)**.

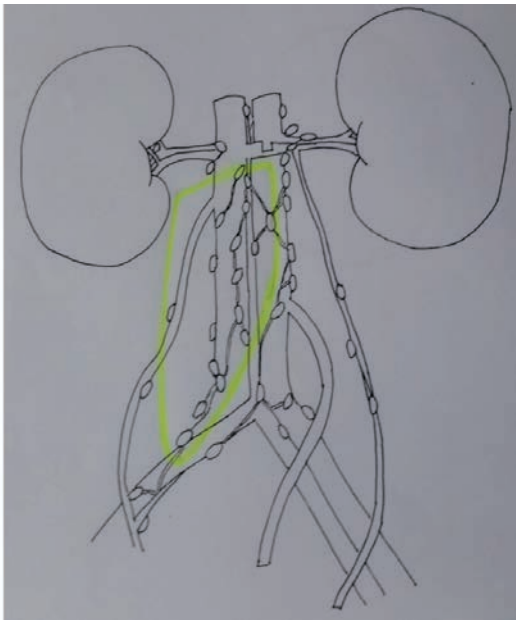
Sağ modifiye RPLND'de ise orta hat kesiden sonra çekumdan inferior mezenterik vene (İMV) kadar arka periton kesisi yapılıp İMV kesildikten sonra sağ kolon ve ince bağırsaklar hastanın sağına doğru ekarte edilir. Aort ve vena cava üzerindeki dokular mediyale doğru soyulduğunda, sağ eferent sempatik liflerin (L1-2-3) vena cava altından ve lomber venler çevresinden aşağıya iliyak bölgeye doğru seyrettikleri izlenir. Bu lifler lenfatik dokudan ayrılarak her birine damar askıları yerleştirilir. Lomber damarlar bağlanıp kesilerek parakaval, interaortakaval lenfler ile sağ gonadal ven bütün olarak çıkartılır **(Şekil 5b)**.

Laparoskopik Retroperitoneal Lenf Nodu Disseksiyonu

Her ne kadar açık RPLND etkin bir tanı ve tedavi yöntemi olarak kabul görse de; klinik Evre I seminom dışı germ hücreli testis tümörlerinde çıkarılan lenf nodlarının pek çoğu patolojik olarak negatif olacağından, hastaların büyük çoğunluğu tedavi anlamında yarar görmemektedirler. Açık RPLND'nin morbiditesi minimal olarak rapor edilse de geniş insizyon nedeniyle koz-



Şekil 5a. Sol modifiye RPLND şablonu



Şekil 56. Sağ modifiye RPLND şablonu

metik sorunlara neden olabilmekte ve kalıcı skarlar gelişebilmektedir. Son yıllarda pek çok disiplinde olduğu gibi üroloji pratiğinde de laparoskopik girişimler yaygınlaşmaktadır. Laporoskopik RPLND ameliyat sonrası hastanede kalış süresini ve analjezik kullanım ihtiyacını azaltması, kabul edilebilir kozmetik iyileşme sağlaması nedeniyle iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Tanısal bir yöntem olarak mükemmel görünmesinin yanında öğrenme eğrisinin uzun olması, özel donanım gerektirmesi, göreceli olarak pahalı olması dezavantajları olarak değerlendirilebilir.

Cerrahi Teknik

İşlem için orta hattan 4 adet 10/12 mm trokar (her trokardan klips atıcı, kamera girebilmesi amacıyla) yerleştirilmesi gerekmektedir. Giriş sağlandıktan sonra kolon serbestleştirilir ve retroperiton ortaya çıkarılır. Spermatik kord artığı tamamen disseke edilerek spermatik ven inferior vena cava ya da renal vene açıldığı yerden bağlanarak eşlik eden lenfatik doku ile birlikte çıkartılır. Diseksiyon sırasında lomber damarlar genellikle klipler ile tutulmak suretiyle kesilir. Üreter, iliyak arteri çaprazladığı yerde bulunarak büyük damarlar ile arasındaki tüm lenfatik dokular çıkartılır. Bu alan solda paraaortik bölgeyi, sağda ise parakaval bölgeyi kapsar. İnteraortokaval bölge ise her iki şemada da çıkartılır. Yöntemin başarısını artırmak amacıyla radyoizotop işaretlemesi önerilen çalışmalar da bulunmaktadır. Diseksiyon sınırları açık cerrahiye benzer şekilde olup; sağ taraf için üreter, renal arter, aorta ve ana iliyak arter; sol taraf için ise üreter, vena kava, ana iliyak arter ve renal damarlar tarafından sınırlanan bölgede diseksiyon yapılır. Oluşabilaecek kanamalar klip, sütür ya da baskı uygulayarak durdurulabilir. Çıkarılan dokular laparaskopik organ torbaları ile dışarı alınır.

Laparoskopik RPLND esnasında karşılaşılan en ciddi komplikasyon kanama olup, en sık yaralanan damarlar; aortanın vaza vazorumları, vena cava, İMA, gonadal ve lomber venler olarak bildirilmektedir. Lenfosel oluşumu da bir başka sık karşılaşılan komplikasyondur. Ameliyat sonrası erken dönemde aşırı sıvı alımının önlenmesi lenfosel gelişimini engellemektedir. Retrograd ejakülasyon oranları ise açık cerrahi ile benzer şekilde görülmektedir.

KEMOTERAPİ SONRASI ARTIK KİTLE REZEKSİYONU

Testis tümörleri kür şansı yüksek tümörler olup, tanı konulduğunda ileri evre olan hastalarda bile uygun kemoterapi ve cerrahi kombinasyon tedavileri ile oldukça iyi sağkalım elde edilebilmektedir. Kemoterapi sonrası artık kitlelerin rezeksiyonu tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Metastatik hastalık tedavisinde cerrahinin; tekrarlayan, kemoterapi sırasında serum belirteçlerinin yüksek seyrinin devam ettiği ve geç relaps gösteren tümörlerde dahi yarar sağladığını gösteren yayınlar bulunmaktadır. NSGHT'de kemoterapi sonrası tümör belirteçleri normal seviyeye inmiş ve artık kitle boyutu 1 cm'den küçük olan olgularda kemoterapi sonrası cerrahi önerilmemektedir. Yapılan çalışmalar 1 cm'den küçük artık kitlesi olan hastaların %5'inde aktif tümör dokusu ve yaklaşık %25'inde teratom bu-

lunabileceğini göstermektedir. Bu nedenle artık kitle boyutu 1 cm'nin üzerinde olan olgularda tümör belirteçleri ve radyolojik bulgular normal olsa dahi artık kitle rezeksiyonu yapılmalıdır.

Birincil kemoterapi sonrasında yapılan rezeksiyonlarda patoloji sonuçları; %50 nekroz, %35 matür teratom ve %15'inde aktif kanser hücreleri olarak rapor edilmektedir. Eğer primer tümör teratomatöz alanlar barındırıyorsa retroperitoneal artık kitlelerde %80'e varan oranlarda teratom rapor edilmektedir. Teratom benign bir kitle olarak kabul edildiği halde aşırı büyüme eğilimi ile renal obstrüksiyon, mediastinal kompresyon ve kemoterapiye dirençli tümör transformasyonu gibi problemlere yol açma ihtimali bulunduğundan komplet rezeksiyonu zorunludur. Yine birincil kemoterapi sonrası tümör belirteçleri normal seviyeye düşmeyen olgular da artık kitle rezeksiyonu için aday hasta grubundadır. Radikal tümör rezeksiyonu için aday bir başka grup ise ilk kemoterapi ile en az 2 yıl remisyon sağlanıp geç rekürrens gelişen hastalardır. Bunlar genellikle kemoterapiye dirençli olup cerrahi rezeksiyon tek kür seçeneğidir. Tam rezeksiyonla %40'a yakın sağkalım bildirilmektedir. Prognoz doğrudan, artık kitlenin patolojisi ile ilişkili olup, malign patolojilerde ek kemoterapi ile %70'e varan başarı sağlanırken patoloji sonucu teratom gelen olgularda ek tedaviye gerek olmaksızın takip önerilmektedir.

Seminomlu olgularda ise kemoterapi sonrası artık kitle çapının 3 cm ve üzerinde olması rezeksiyon endikasyonu olarak kabul edilmektedir. Retroperitoneal kitlenin eksizyonu sonrası patoloji %90'ının üzerinde nekroz olarak rapor edilmektedir. Seminomlu hastalarda çoğu nekrotik doku olan artık kitleleri ana damarlar ile olan yakın ilişkileri nedeniyle komplet olarak çıkartmak oldukça zordur. Bu nedenle günümüzde kemoterapi sonrası kitle boyutundan bağımsız olarak ilk 2 yıl 3 aylık bilgisayarlı tomogragi (BT) görüntüleme ile takip önerilmektedir.

Ameliyat Öncesi Hazırlık

Artık kitle rezeksiyonu son kemoterapiden 4 hafta sonra planlanmalıdır. Kemoterapi alan hastaların ameliyat öncesi hazırlığı son derece önemli olup, bu hastalar pulmoner, renal ve hepatik fonksiyonlarda bozulma gibi pek çok riske sahiptirler. Özellikle bleomisin protokülüne bağlı olarak hastalar, kronik fibrotik akciğer değişiklikleri nedeni ile pulmoner yetmezlik açısından risk altındadırlar. Ameliyat esnasında ve postoperatif dönmede akciğer ödemini engellemek amacıyla sıvı kısıtlanmalı ve parsiyel oksijen basıncı düşük (%21-25) tutulmalıdır. Eğer bağırsak invazyonu şüphesi varsa operasyon öncesi standart mekanik bağırsak temizliği mutlaka uygulanmalıdır.

Cerrahi teknik

Artık kitle rezeksiyonu ve "re-do" RPLND ve kurtarma cerrahileri üroloji pratiğindeki en zor cerrahilerin başında yer almaktadır. Preoperatif BT görüntüleri sıklıkla kitleleri olduğundan düşük yansıtmaktadır. İnfrahiler kitlelere abdominal insizyonla yaklaşım önerilmekte ancak renal hilus yerleşimli büyük kitle ya da retrokrural kitle varlığında ise kraniyale doğru uzatılabilen Cevron

kesisi önerilmektedir. Literatürde intraabdominal yaklaşımın kolaylığı vurgulansa da torakoabdominal yaklaşımın modifiye tekniği sayesinde 9-11. kotların rezeksiyonu ile toraks ve peritona girilmeden, suprahiler ve retrokrural alan dahil geniş bir hakimiyet alanı sağlanabilmektedir. Büyük artık kitle varlığında genellikle sempatik sinirlerin korunması göz ardı edilebilir.

Kemoterapi sonrası artık kitlelerin çıkarılmasında temel prensip önce ayırma ve sonra yuvarlama (split-and roll) şeklinde retroperitondaki ana yapıların basamak basamak izole edilmesidir. Tümör aorta ve vena cava üzerinden ayrılarak tümörün kapsülü ile ana damarların duvarı arasındaki plandan diseksiyon yapılmaya çalışılmalıdır. Büyük kitlelerde özellikle renal hilus ve superior mezenterik arter kitle tarafından örtülmüşse tümörün alt ve üst bölgesinde vena kava ve aortanın vasküler kontrolü mutlak sağlanmalıdır. Bir başka önemli nokta ise ana damarları vertebradan ayırabilmek için lomber arter ve venlerin tümüyle ayrılmasıdır.

Üreterler sıklıkla metastatik dokuların lateralinde seyretmekte olup minimal hasar ile dokulardan ayrılabilirler. Diseksiyon sırasında mümkün olduğunca periüreteral kan dolaşımı korunmalı ancak bu durum kitlenin komplet rezeksiyonunun önüne geçmemelidir. Eğer üreter tümör içersinde kalmış ve diseke edilemiyorsa üreter primer kesilerek rekonstrükte edilmeli, rekonstrüksiyon mümkün değilse, karşı böbrek de normal ise gerekirse böbrek gözden çıkarılarak nefrektomi yapılmalıdır. Yine gerekli hallerde ototransplantasyon da bir başka seçenektir. Üreter laserasyonu durumunda ise stent yerleştirilmek suretiyle primer onarılmalı, alt uç yaralanmalarında üreteroneosistostomi uygulanmalıdır.

Böbrek hilusu seviyesinde artık kitle sık karşılaşılan bir durum olup çoğu zaman kitle rezeksiyonu esnasında böbreğin korunmasına engel oluşturmaktadır. Karşı böbreğin sağlam olduğu bu gibi durumlarda inkomplet rezeksiyon, intimal hasara bağlı renal yetmezlik ve hipertansiyona neden olabilecek renal enfarkt gibi riskleri almak yerine nefrektomi yapmak daha mantıklı olmaktadır. Artık kitle rezeksiyonu yapılan 848 hastalık bir seride olguların %19'unda (162 hasta) farklı nedenlerle (perirenal tutulum, renal ven trombozu, böbrek fonksiyonunun bozulması vb.) nefrektomi yapılmış ve bunların sadece 3'ünde diyalize ihtiyaç duyulmuştur. Bu nedenle nefrektomi ihtimali olabilecek olgularda ameliyat öncesi her iki böbreğin fonksiyonları ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Çoğu olguda kitlenin bağırsaklarla ilgisi olmamakla birlikte, nadiren gereken bağırsak rezeksiyonları ve kolostomi açılması morbiditeyi artırmamaktadır. Ancak yoğun kemoterapi ve radyoterapi alan olgularda bağırsak rezeksiyonu sonrası anastomoz başarısızlıkları ya da fistüller sıkça karşılaşılan sorunlardır.

Metastatik testis kanserlerinde inferior vena cava (İVK) rezeksiyonu %7-11 oranında gerekmektedir. Kemoterapi sonrası RPLND uygulanan 955 hastalık bir seride İVK rezeksiyonu gereken olguların %62'sinde patoloji spesimeninde karsinom ya da teratom rapor edilmiş olup, bu durum tümörün vena kavadan sıyrılmasının ne kadar zor olduğunu göstermektedir. İVK rezek-

siyonundan sonra alt ekstremitede ödem, asit, renal yetmezlik, derin ven trombozu gibi ciddi erken dönem komplikasyonları sık gözlenir ve alt ekstremite ödemi sıklıkla birkaç ay içerisinde düzelir. Komplikasyon oranları vena kavanın operasyon öncesi açık ya da kapalı olmasına bağlı olup, ameliyat öncesi kapalı olan ve kolleteraller gelişmiş olgularda komplikasyonlar çok daha hafif seyirli olmaktadır. Komplikasyonları minimale indirgemek için tüm hastalarda alt extremite kompresyon cihazları kullanmak gerekmektedir.

Yaygın testis kanserlerinde akciğer metastazları da sık rastlanan bir durum olup bazen kemoterapi sonrasında rezidü akciğer kitleleri kalabilmektedir. Yüksek torokaabdominal yaklaşımla hem akciğerdeki lezyonun vasküler stappler yardımıyla "wedge" rezeksiyonu yapılabilmekte hem de ipsilateral soliter lezyonlara müdahele edilebilmektedir.

Soliter karaciğer lezyonları da retroperitoneal cerrahi esnasında rezeke edilmelidir. Çoğu lezyon "wedge" rezeksiyonla çıkarılabilmektedir ancak lezyon sayısına, lezyonun intrahepatik damarlara yakınlığına bağlı olarak segmentektomi ya da lobektomi de gerekebilmektedir.

Kemoterapi sonrası artık kitle rezekiyonu yapılan olgularda komplikasyon oranları %20, mortalite oranı ise %1 olarak bildirilmektedir. Özellikle tekrarlayan kemoterapiler sonrası "kurtarma" cerrahisine giden olgularda komplikasyon oranları belirgin derecede yüksektir. En önemli komplikasyon bleomisin toksisitesine bağlı gelişen erişkin tip solunum yetmezliği sendromudur. Pulmoner komplikasyonlar artık kitle rezeksiyonun en önemli ve sık (%30) karşılaşılan komplikasyonlarıdır. Anestezi sırasında aşırı hidrasyondan kaçınmak ve minimal oksijen inspirasyon düzeyini korumakla akciğer komplikasyonları en az seviyeye indirilebilir.

Gastrointestinal komplikasyonlar genellikle uzayan paralitik ileus durumunda ortaya çıkmaktadır. Yaklaşık %5 oranında görülmekte ve sıklıkla konservatif yaklaşımla düzelmektedir. Bir diğer sık görülen komplikasyon ise venöz dönüş bozukluklarına bağlı olarak gelişen lenfosel, şilöz asit, alt ekstremite ödemi gibi lenfatik komplikasyonlardır. Hafif komplikasyonlar az yağlı diyet ve orta zincirli yağ asitleri ile tedavi edilebilmektedir. Çok nadir olarak ağır durumlarda peritoneovenöz şant gerekebilmektedir. Renal komplikasyonlar sıklıkla renal enfarkt ve tromboza bağlı olarak gelişmekte ve hipertansiyon şeklinde semptom vermektedir.

Sonuç olarak günümüzde germ hücreli tümörlerin tedavisinde multidispliner yaklaşımın benimsenmesi ile başarı oranları oldukça iyi seviyelere ulaşmıştır. Cerrahinin rolü zamanla değişmekle birlikte sitoredüktif kemoterapi sonrası rezidü kitlelerin rezeksiyonu ilave bir tedavi alternatifi haline gelmiştir. Özellikle geniş cerrahi prosedürlerin gerektiği durumlarda üroloji dışı diğer branşları da içeren dikkatli bir tanısal yaklaşım ve tedavi planlaması yapılmalı ve tedavi konusunda ciddi tecrübenin gerekliliği akıldan çıkarılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Horwich A, Shipley J, Huddart R. Testicular germ-cell cancer. Lancet. 2006; 367(9512): 754-65.
2. Güler C, Tüzel E. İnguinal orşiyektomi. Üroonkoloji Kitabı, 1. Baskı. Editör: Ozen H, Türkeri L. Ankara, Ertem Basın Yayım, 2007; 1126-32.

3. Patton JF, Hewit CB, Malis D. Diagnosis and treatment of tumors of the testis. JAMA. 1959; 2194-98.
4. EAU Guidelines on Testicular Cancer. https://uroweb.org/guideline/testicular-cancer/ Erişim Tarihi: 28.03.2021
5. Capelouto CC, Clark PE, Ransil BJ, Loughlin KR. A review of scrotal violation in testicular cancer: is adjuvant local therapy necessary? J Urol. 1995; 153(3): 981-5.
6. Giguere JK, Stablein DM, Spaulding JT, McLeod DG, Paulson DF, Weiss RB. The clinical significance of unconventional orchiectomy approaches in testicular cancer: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. J Urol. 1988; 139(6): 1225-8.
7. Malhatra V, Diwan S. Anesthesia and the renal and Genitourinary systems. In: Miller RD ed. Anesthesia 5th ed. Pheledelphia. Churchill Livingsyone Co; 2000: 1934-59.
8. Vogelzang NJ, Scardino PT, Shiply WU,Coffey DS. Comprehensive textbook of genitourinary oncology. 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2000; 950-55.
9. Raaf JH. Techniues for avoiding surgical complications in chemotherapy treated cancer patients. Recent Results Cancer Res. 1985; 46-52.
10. Simmonds PD, Mead GM, Lee AH, Theaker JM, Dewbury K, Smart CJ. Orchiectomy after chemotherapy in patients with metastatic testicular cancer. Is it indicated? Cancer. 1995; 75(4): 1018-24.
11. Greist A, Einhorn LH, Williams SD, Donohue JP, Rowland RG. Pathologic findings at orchiectomy following chemotherapy for disseminated testicular cancer. J Clin Oncol. 1984; 2(9): 1025-7.
12. Aki FT, Bilen CY, Tekin MI, Ozen H. Is scrotal violation per se a risk factor for local relapse and metastases in stage I nonseminomatous testicular cancer? Urology. 2000; 56(3): 459-62.
13. Akdogan B, Divrik RT, Tombul T, Yazici S, Tasar C, Zorlu F, Ozen H. Bilateral testicular germ cell tumors in Turkey: increase in incidence in last decade and evaluation of risk factors in 30 patients. J Urol. 2007: 178(1): 129-133
14. Che M, Tamboli P, Ro JY, etal. Bilateral testicular germ cell tumors: twenty year experience at MD Anderson Cancer Center. Cancer. 2002; 95: 1228-33.
15. Richie JP. Simultaneous bilateral tumors with unorthodox manegement. Wold J. Urol.1984; 2: 74-75
16. Heidenreich A, Bonfig R, Derschum W, et al. A conservative approach to bilateral testicular germ cell tumours. J Urol. 1995; 153: 10-13.
17. Schmoll HJ, Souchen R, Krege S, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: A report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group. Anal oncol. 2004; 15: 1377-99.
18. Sargos P, Ferretti L, Henriques de Figueiredo B, Cornelis F, Belhomme S, Dallaudière B, Richaud P. Radiotherapy after testicular-sparing surgery for bilateral or monorchide testicular tumours: an innovative approach]. Cancer Radiother. 2013; 17(4): 317-22.
19. Yuksel MB, Gumus B, Ozbek E, Nese N. A unique case of bilateral synchronous testicular tumor with concomitant bilateral diffuse intratubular germ cell neoplasia: testis sparing surgery and local radiotherapy. Curr Urol. 2013; 6(3): 165-8.
20. Steiner H, Höltl L, Maneschg C, et al. Frozen section analysis guided organ sparing approach testicular tumours: Tecnique, feasibility and long term results. Urology. 2003; 508-13.
21. Heidenreich A, Weissbach L, Höltl W, et al. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumour of the testis. J.Urol. 2001; 166: 2161-5.
22. Dieckmann KP, Shakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. Int J Cancer. 1999; 83: 815-22.
23. Hinman F. The operative tratment of tumors of the testicle. JAMA. 1914; 58: 2009.
24. Lewis L. Management of testicular cancers at Walter Reed Army Hospital. J.Urol. 1948; 59: 763.
25. Van Burskirk KE, Young JG. Retroperitoneal lymphadenectomy for testis cancer. Military Med. 1959; 133: 575.
26. Warszawski N, Schmücking M. Relapses in early-stage testicular seminoma: radiation therapy versus retroperitoneal lymphadenectomy. Scand J Urol Nephrol. 1997; 31(4): 355-9.
27. Stephenson AJ, Bosl GJ, Bajorin DF, etal. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion. J.Urol. 2005;174: 557-60.
28. Donohue JP, Retroperitoneal lymphadenectomy: the anterior approach incluiding bilateral and suprahiler dissection. Urol Clin Nort Am. 1977; 4: 509-21.
29. Skinner DG, Melamud A, Lieskovsky G. Complications of thoracoabdominal retroperitoneal lymph node dissection. J Urol. 1982; 127: 1107-10.
30. Donohue JP, Zachary JM, Maynard SM. Distribution of nodal metastases in non-seminomatous testicular cancer. J Urol.1982; 128: 315.
31. Weissbach L, Boedefeld EA. Localization of solitary and multiple metastasis in stage II nonseminomatous testis tumour as basis for a modified staging lymph node dissection in stage I. Testicular Tumour Study Group. J Urol. 1987; 138: 77-82.
32. Narayan P, Lange P, Farely EE. Ejaculation and fertility after extended retro-peritoneal lymph node dissection for testicular cancer. Worl J Urol. 1982; 127: 685.
33. Foster RS, Donohue JP. Retoperitoneal lymph node disection. In: Vogelzang NJ,Scardino PT, Shipley WU,

Cofey DS,eds. Genitourinary Oncology. 2nd. ed. Lippincott Williams and Wilkins; 199: 955-961.

34. İşeri C, Şenkul T. Erken evrede retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu. Üroonkoloji Kitabı, 1. Baskı. Editör: Ozen H, Türkeri L. Ankara, Ertem Basın Yayım, 2007; 1133-42.

35. Ohyama C, Chiba Y, Yamazaki T, Endoh M, Hoshi S, Arai Y. Lymphatic mapping and gamma probe guided laparoscopic biopsy of sentinel lymph node in patients with clinical stage I testicular tumor. J Urol. 2002; 168(4 Pt 1): 1390-5.

36. Önol ŞY, Önol FF. Metastatik testis tümörlerinde kemoterapi sonrası artık kitle rezeksiyonu. Üroonkoloji Kitabı, 1. Baskı. Editör: Ozen H, Türkeri L. Ankara, Ertem Basın Yayım, 2007; 1147-52.

37. Schmoll HJ, Souchen R, Krege S et al. European consensus on diagnosis and germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Ann Oncol.2004; 15: 1377-99.

38. Steyerberg EW, Keizer HJ, Habbema JD. Prediction models fort the histology of residuel masses after chemotherapy fot metastatic testicular cancer. ReHit study group. Inn j cancer. 1999;83: 856-9.

39. Baniel J, Foster RS, Gonin R, et al. Late relaps of testicular cancer. J Clin Oncol. 1995; 13: 1170-6.

40. Gualdi GF, Petta S, Liberti M, et al. Radiologic staging after surgical, chemical, and radiation treatment of non-seminomatous tumors of the testis. Arch Ital urol Androl. 1997;69: 9-14.

41. Albers P, Melchior D, müler SC. Surgery in metastatic testicular cancer. Eur Urol. 2003; 44: 233-44.

42. Önol ŞY, İnal H, Kösemen M, et al. Nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection in non-seminpmateous germ cell testis tumors. 15th. World Video Urology Congress, 2004; 107: 6.

43. Nasha PA, Leibovitch I, Foster RS, et al. En bloc nephrectomy in patients undergoing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomataous testis cancer.: indications, implications and outcomes. J Urol. 1998; 159: 707-10.

44. Beck SD, Lalka SG. Long-term results after inferior vena caval resection during retroperitoneal lymphadenectomy for metastatic germ cell cancer. J Vasc surg. 1998; 28: 807-14.

45. Christmas TJ, smith GL, kooner RS. Wedge resection of pulmonary metastases from cancer of the testis or kidney using a vascular staple device. Br J Urol. 1998; 81: 911-12.

46. Goulet Jr RJ, Hardacre JM, Einhorn LH, et al. Hepatik resection for disseminated germ cell carcinoma. Ann Surg. 1990; 212: 290-3.

47. Baniel J, Foster RS, Rowland RG, et al. Management of chylous ascites after retroperitoneal lymph node dissection for tetsicular cancer. J Urol. 1993; 150: 1422-4.

Malign Testis Tümörlerinde Sistemik Tedavi

Naziye AK, Mert BAŞARAN

62 Bölüm

Testis kanseri nispeten nadir gözlenen bir tümördür ve tüm erkek tümörlerinin %1'inden azını oluşturur. Bununla birlikte, 20 ila 34 yaş arasındaki erkeklerde en sık görülen solid tümördür. Genellikle erken evrede saptanıp, yüksek kemoterapi duyarlılığı olduğundan 5 yıllık sağkalım oranları %95'lerin üzerinde seyretmektedir. Kişisel veya ailesel testis kanseri varlığı, kriptorşidizm öyküsü risk faktörleri arasında sayılabilir.

Testiküler germ hücreli tümörler (GHT) seminom ve seminom dışı histoloji olarak iki ana alt tipe ayrılır. Seminom dışı hastalığın dört alt tipi embriyonal karsinom, koryokarsinom, yolk sac tümörü ve teratomdur. Tümöral dokuda hem seminomatöz hem de seminom dışı komponentler mevcut olduğunda, hastalık yönetimi seminom dışı hastalık önerilerine göre yapılmaktadır. Teratomlar bazen matür veya immatür olarak sınıflandırılır, ancak bu ayrımın yetişkin erkeklerde bilinen tedavi önerilerini değiştirici önemi yoktur. Teratomlar nadiren, sarkom veya adenokarsinom gibi somatik bir kanserin unsurlarını içerebilir ve somatik tip maligniteye sahip teratomlar diğer GHT'lerden farklı şekilde yönetilir.

Nadiren GHT'ler ekstragonadal bölgelerden (genellikle retroperiton veya mediasten) kaynaklanabilir. Ekstragonadal primer bölgesi olan hastalar, sistemik tedaviler ve rezidüel kitlelerin yönetimi açısından testiküler GHT'li hastalara benzer şekilde yönetilir. Serum tümör belirteçleri alfa-fetoprotein (AFP) ve beta-insan koryonik gonadotropin (beta-hCG) prognozu belirlemede ve testiküler GHT'li hastalarda tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi için kritik öneme sahiptir. Laktat dehidrojenaz (LDH) da testis tümörlerinde risk sınıflamalarında kullanılan değerli bir belirteçtir.

Beta-hCG'nin yüksek serum konsantrasyonları hem seminom hem de seminom olmayan tümörlerde mevcut olabilir. Ancak 200 IU/L üzeri değerler özellikler patolojinin güvenilir olmadığı durumlarda seminom dışı hastalık için revizyonunu düşündürmelidir. Saf seminomlarda serum AFP artmaz. Radikal orşiektomili hastalarda patoloji saf seminom geldiği hallerde AFP yüksek ise, tedavi seminom dışı gibi yöneti-

lir. Seminom dışı GHT'ler arasında özellikle yolk sac tümörleri ile ilişkilidir ancak embriyonal karsinomlar ve teratom tarafından da üretilebilir.

Radikal inguinal orşiektomi, malignite şüphesi olan testis kitlesi ile başvuran çoğu hasta için birincil tedavi yöntemidir. Fertiliteyi tehlikeye atabilecek herhangi bir terapötik müdahale yapılmadan önce, üreme çağındaki hastalarla sperm dondurma işlemi tartışılmalıdır. Bu hastalardaki ileri tedavi önerileri tümörün histolojisi (saf seminom ya da seminom dışı), evresi, risk faktörleri, hastanın komorbiditelerine göre multidisipliner değerlendirmeler sonucunda yapılmalıdır.

EVRELEME VE RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Testiküler GHT'lerin evrelemesi, hastalığın yaygınlığının belirlenmesine ve serum tümör belirteçlerinin orşiektomi sonrası düzeylerinin değerlendirilmesine dayanır. AJCC tarafından kullanılan tümör (T), nod (N) ve metastaz (M) evreleme sistemi, tüm kanserlerin evrelemesi için uluslararası kabul görmüş standarttır. AJCC TNM evreleme sistemi, testis tümörlerine özgü olan ayrı bir kategori içerir; serum tümör belirteci (S). T evresi tümör boyutuna göre, N evresi de nodal tutulum yaygınlığına göre gruplandırılır.

Evre 1 hastalıkta artmış relaps riski ile ilişkili olduğu bilinen risk faktörleri; lenfovasküler invazyon (LVI), spermatik kord veya skrotum invazyonu varlığı olarak sayılabilir. Ayrıca patolojik incelemede embriyonal karsinom baskınlığının evre I seminom dışı hastalarda nüksün prognostik bir göstergesi olduğu gösterilmiştir. Ancak, aynı zamanda LVI olmaksızın yüksek hacimli embriyonal karsinom çok az hastada vardır ve embriyonal karsinom baskınlığının LVI yokluğunda nüksü öngörmedeki değeri belirsizdir.

Uluslararası Germ Hücre Kanseri Konsensüs Grubu (IGCCCG) tarafından, ileri evre hastalıkta risk değerlendirmesi için oluşturulan sınıflandırma sistemi, hastaları iyi, orta veya kötü risk gruplarına ayırır. Bu sistem 2021'de, 1990 ile 2013 yılları arasında tedavi edilen metastatik seminom dışı GHT'li yaklaşık on bin hastanın verileri taranarak güncellenmiştir. Risk hesaplaması için EORTC'nin risk hesaplama linki de kullanılabilir (https://www.eortc.org/IGCCCG-Update).

Evre I Saf Seminom için Tedavi Seçenekleri

Evre I saf seminomlu hastaların çoğu için sadece orşiektomi ile tedavi sonrası takip yeterlidir. Bununla birlikte, takipteki hastaların %15 ila %20'si nüks yaşayacağından, yüksek riskli hastalarda nüks riskini azaltmak için alternatif olarak bir veya iki kür tek ajan karboplatin veya radyoterapi (20 Gy veya 25.5 Gy) önerilebilir. Saf seminom tanılı hastadaki en önemli risk faktörü, primer tümör boyutudur. Ayrıca bazı çalışmalarda ise rete testis invazyonunun evre I saf seminomda relaps için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilirken, bazıları ise olmadığını bildirmiştir. Ancak genel sağkalımın %100 olduğu bu hasta grubunda yakın takip kriterlerine sadık kalacağından emin olunan hastalarda tedavisiz yakın takip en iyi seçenek olarak değerlendirilmektedir.

Evre II Saf Seminom için Tedavi Seçenekleri

Lenf nodu tutulumu olan hastalar evre II olarak sınıflandırılır. En büyük çapı 2 cm'ye eşit veya daha küçük bir lenf nodu saptanan hastalar evre IIA, pozitif lenf nodu çapı 2 ila 5 cm arasında olan hastalar evre IIB olarak sınıflandırılır.

Evre II seminom tedavisinde, üç kür bleomisin, etoposid ve sisplatin (BEP) veya dört kür etoposid ve sisplatin (EP) ile kemoterapi veya radyoterapi kullanılabilir. Düşük GFR'si olan, 50 yaşından büyük veya bleomisin kullanımını sınırlandıran kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda bleomisin içermeyen rejim düşünülmelidir. Evre IIA/B hastalığı için RT için hedef alanlar paraaortik ve proksimal ipsilateral iliak lenf düğümlerini içermelidir.

Evre IIC ve üzeri Saf Seminom için Tedavi Seçenekleri

Evre IIC ve üzeri hastalar, ileri evre kabul edilir ve tedavi planlanması öncesi risk sınıflamalarına dahil edilir. Evre IIC veya evre III seminom tanısı olan hastalar, iyi veya orta riskli olarak sınıflandırılır. Tüm evre IIC ve evre III seminomlar, pulmoner olmayan visseral metastazları içeren evre IIIC hastalık dışında iyi risk olarak kabul edilir. Evre IIIC hastalık ise orta risk olarak kabul edilir. Her iki hasta grubu için de ilk tercih üç kür BEP veya dört kür EP kemoterapisidir. Böbrekler tarafından atılan bleomisin, ölümcül pnömonit ile ilişkilidir. Bu nedenle, GFR'si düşük olan, 50 yaşından büyük ve KOAH veya diğer akciğerleri olan hastalarda genellikle dört kür EP tercih edilir. Bazı onkologlar, akciğer fonksiyonundan bağımsız olarak ağır sigara içenler için dört kür EP'yi tercih etmektedir. Orta riskli hastalığı olan hastalar için, dört kür BEP (tercih edilen) veya dört kür etoposid, mesna, ifosfamid ve sisplatin (VIP) ile daha yoğun kemoterapi önerilir. VIP rejimi özellikle bleomisine karşı kontrendikasyonu olan hastalar için kullanılmaktadır.

KEMOTERAPİ SONRASI DEĞERLENDİRME

Kemoterapi sonrası hastalar, serum tümör belirteçlerinin yanı sıra toraks, batın ve pelvis kontrastlı BT taraması ile değerlendirilmelidir. Tomografik görüntülemelerde özellikle rezidüel 3 cm üzeri kitlesi olan hastalarda PET/BT taraması ile metabolik aktif tümör varlığını daha iyi tanımlamak için düşünülebilir. Küçük tümörlerde düşük tanısal doğruluğu nedeniyle, 3 cm'den küçük veya buna eşit rezidüel kitleler için PET/BT dikkatli değerlendirilmelidir. İnflamasyona bağlı yanlış pozitif sonuçların insidansını azaltmak için, PET/BT taraması kemoterapiden en az 6 hafta sonra yapılmalıdır. Elde edilen sonuçlar canlı hücre tanımlamak için belirsiz ise, PET/CT veya CT taraması 6 ila 8 hafta sonra tekrarlanmalıdır. PET/BT pozitifse, rezidüel kitlenin rezeksiyon veya girişimsel radyoloji kılavuzluğunda biyopsisi düşünülmelidir.

Rezidüel hastalık tamamen rezeke edilirse ve histopatoloji canlı seminom varlığını gösteriyorsa; EP, TIP (paklitaksel, ifosfamid, sisplatin), VIP veya VeIP (vinblastin, mesna, ifosfamid, sisplatin) ile ek iki siklus adjuvan kemoterapi düşünülebilir. Ancak tam rezeksiyon yapılamıyor veya progresif hastalık mevcutsa, kurtarma radyoterapisi veya kur-

tarma kemoterapileri beraberinde otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapiler düşünülebilir.

Evre I Seminom Dışı Testis Tümörlerinde Tedavi Seçenekleri

Evre I seminom dışı testis tümörlerinde radikal orşiektomi sonrası tedavi seçenekleri aktif takip, adjuvant kemoterapi veya primer retroperitoneal lenf bezi diseksiyonu (RPLND) uygulanması şeklinde seçilebilir. Klinik evre I teratom ve normal tümör belirteçleri olan hastalar yakın takip ya da teratom içinde somatik mutasyonu olan hastalarda RPLND uygun tedavi seçenekleridir.

Seminom dışı evre I tümörlerde kemoterapi gereksinimi değerlendirmesi, histolojik risk faktörlerinin varlığına dayalıdır. LVİ, spermatik kord invazyonu veya skrotum invazyonu bu hastalarda yüksek nüks riski varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Düşük riskli evre I seminom dışı hastalar için yakın takip tercih edilirken; herhangi bir risk faktörü varlığında, her üç yönetim seçeneği de hastanın durumu, genel takip uyum kriterleri ve komorbiditeleri ile beraber düşünülerek kullanılabilir. Özellikle LVİ olan hastalarda nüks % 50 oranlarına vardığından ve nüks halinde minimum 3 siklus BEP tedavisi verileceğinden bu hasta grubunda adjuvan 1 siklus BEP verilmesi uygun tedavi tercihi olarak uluslararası rehberlerde belirtilmektedir. Ancak tümörü 4 cm'den küçük ve LVİ'si olmayan hastalarda nüks oarnı % 15'lere kadar düşmektedir. Bu hastalar bilgilendirilmeli ve mümkün olduğunca tedavisiz takibe alınmalıdır. Takip, RPLND veya bir kür BEP kemoterapisi ile yönetilen evre I seminom dışı hastalar için genel sağkalım oranları %98'i aşmaktadır. Bununla birlikte aktif takip yapılan ve sonrasında nüks eden hastaların %20 ila %30'u için daha sonra kemoterapi gerekmektedir. Bu nedenle aktif takip seçen hastalar mutlaka takip programına sıkı sıkıya uymalıdır.

Radikal orşiektomi sonrası radyografik hastalık kanıtı olmadan serum tümör belirteçlerinde yükselme görülen Evre IS seminom dışı hastalarda, üç kür BEP ya da dört kür EP kemoterapi ile tedavi önerilir. Bu hastalarda sistemik hastalık varlığı ön planda olduğundan, RPLND yapılması yerine kemoterapi verilmesi daha önceliklidir.

RPLND Sonucuna Göre Evre I Hastaların Yönetimi

RPLND sonrası rezeke edilen lenf nodları malignite açısından negatif (pN0) ya da pN1 ise hasta takibe alınmalıdır. pN2 hastalığı olan hastalarda ise ardışık kemoterapi tercih edilen seçenektir (saf teratomlu hastalarda takip tercih edilebilir). pN3 hastalığı olan hastalar için kemoterapi tek seçenektir. pN1 veya pN2 hastalığı olan hastalar için adjuvant kemoterapi olarak iki kür EP; pN3 olan hastalar için üç kür BEP veya dört kür EP verilmesi önerilir.

Evre II Seminom Dışı Testis Tümörlerinde Tedavi Seçenekleri

Bu grup hastalar için adjuvan tedavi önerisi, orşiektomi sonrası serum tümör belirteci seviyelerine bağlıdır. Orşiektomi sonrası tümör belirteçleri normal olan hastalarda RPLND, üç kür BEP veya dört kür EP ile kemoterapi önerilir. Özellikle multifokal hastalığı olduğu düşünülen hastalarda ke-

moterapi, somatik tip maligniteli (önceden transforme teratom olarak anılan) evre II tümörler için ise RPLND birincil tedavi olarak uygun seçeneklerdir. Evre IIB hastalarda kemoterapiden sonra rezidüel kitle 1 cm veya daha büyükse, bilateral RPLND yapılması da değerlendirilmelidir.

RPLND Sonucuna Göre Evre IIA ve IIB Hastaların Yönetimi

Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonunu takiben tedavi seçenekleri, postoperatif patolojik incelemede saptanan pozitif lenf nodu sayısına bağlı olarak değişir. RPLND, pN0 hastalığı olan hastalarda büyük oranda küratif bir prosedür olduğundan, bu grup için takip önerilir. pN1 hastalığı olan hastalar için iki kür EP ile kemoterapi düşünülebilirse de, özellikle teratom histolojisinde ve takip stratejilerine tam uyum gösterebilecek hastalarda aktif takip de bir seçenektir. RPLND sonrası pN2 veya pN3 hastalığı olan klinik evre IIA hastalarda nüks riski %50'den fazladır. Bu risk, EP ile iki kür adjuvan kemoterapi ile %1'in altına düşürülür. pN3 hastalığı olan hastalarda üç kür BEP veya dört kür EP ile tedavi önerilir. Hastalarda tedavi sonrası yapılan RPLND'de rezidüel kitlede embriyonal, yolk sac, koryokarsinom veya seminom elementleri bulunursa ve bu tutulum lenf bezi hacminin %10'u geçiyorsa TIP, VIP, VelP veya EP ile iki kür kemoterapi önerilir.

İLERİ EVRE SEMİNOM DIŞI TESTİS TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

İleri evre seminom dışı testis tümörlü hastaların tedavisine hastaların IGCCCG risk sınıflandırmasına göre karar verilir. Evre IS, II (S1), IIC ve IIIA hastalığı olan hastalar IGCCCG iyi risk grubunda sınıflandırılır. İyi risk grubundaki hastalık için tedavi planlamasında, maksimum etkinliği korurken toksisiteyi sınırlamak gerekmektedir. Üç kür BEP veya dört kür EP uygulaması bu hasta grubu için yeterli görünmektedir.

Orta riskli evre IIIB hastalığı olan hastalar için, dört siklus BEP standart kemoterapi rejimi ile kür sağlanma oranı yaklaşık % 70'tir. Bleomisine bağlı komplikasyonlar açısından yüksek risk altındaki hastalar için dört siklus VIP önerilebilir. Benzer şekilde yüksek riskli Evre IIIC hastalık için standart dört kür BEP ya da bleomisin verilemiyorsa dört kür VIP kullanılabilir. Cafferty ver ark., 2020'de yayınladığı çalışmasında, yüksek riskli seminom dışı testis karsinomlu hastalarda dört kür BEP'e karşın karboplatin, bleomisin, vinkristin, sisplatin/BEP kombinasyonu kullanımını [CBOP/BEP] karşılaştırdı. Yaklaşık 5 yıllık medyan takip sonrası, kombine ajan kolunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal olarak 3 yıllık OS (%65 vs 59) ve PFS (%56 vs 39) faydası gözlendi.

KEMOTERAPİ SONRASI İLERİ EVRE SEMİNOM DIŞI HASTALARIN YÖNETİMİ

Primer kemoterapinin sonunda, tedaviye yanıtı değerlendirmek için kontrastlı toraks/abdomen/pelvis BT ve her siklus tedavide serum tümör belirteç düzeylerinin ölçümü gereklidir. PET taramasının, seminom dışı tümörlerde kemoterapiyi takiben tedavi yanıtını ve rezidüel kitleleri değerlendirmede rolü yoktur. Seminom dışı hastalarda

teratom komponenti malign hücre olmadığı halde yanlış pozitif tutulum gösterebilir. Radyografik görüntüleme ile kemoterapiye tam yanıt bulunursa ve kan tümör belirteç seviyeleri normalse, takip önerilir. Kemoterapi öncesi retroperitoneal lenfadenopatisi olan seçilmiş vakalarda RPLND düşünülebilir.

Kemoterapi sonrası 1 cm'den büyük rezidüel kitle varlığında ve tümör belirteç seviyeleri normalse, kalan kitlelerin cerrahi rezeksiyonu önerilir. Rezeke edilen dokuda sadece nekrotik debris veya teratom varsa hastaya ek tedavi önerilmez. Rezidüel kitlede embriyonal, yolk sac, koryokarsinom veya seminom elementleri bulunursa ve bu canlı tümör oranı tüm dokunun %10'undan fazlasını tutuyorsa EP, TIP, VIP veya VelP ile iki kür kemoterapi uygulanmalıdır. Kısmi radyografik yanıt gözlenen hastalarda tümör belirteç seviyeleri yüksekse ve sürekli yükseliyorsa, ikinci seri kemoterapi, seçilmiş vakalarda kurtarma cerrahilerine geçilmesi önerilir.

METASTATİK HASTALIKTA İKİNCİ SERİ TEDAVİ

Birinci basamak tedaviyi takiben hastalık nüksü olan veya birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen hastalar ikinci basamak tedavi almalıdır. İlk seri tedavinin tamamlanmasından sonraki ilk 2 yıl içinde nüksü saptanan hastalar için ikinci basamak tedavide öncelikle klinik araştırma varlığı sorgulanmalıdır. Böyle bir seçeneğe ulaşamayan hastalarda TIP veya VeIP rejimleri ile standart ikinci seri tedavi ya da yüksek doz kemoterapi rejimleri sonrası otolog kök hücre nakli uygulanabilir.

Hastalarda saptanan nüks lezyon lokasyon itibariyle rezeke edilebileceği düşünülüyor ise, ikincil kurtarıcı cerrahi düşünülebilir. Geç nüksler (birincil tedavinin tamamlanmasından >2 yıl sonra) testis kanserinden kurtulanların %2 ila %3'ünde görülür. Özellikle bu hastalar için sistemik tedavi sonrası rest kitlelerin cerrahi rezeksiyonu daha faydalı görünmektedir.

METASTATİK HASTALIKTA ÜÇÜNCÜ VE DAHA İLERİ SERİ TEDAVİLER

Birinci ve ikinci basamak tedaviyi takiben nüks yaşayan hastalar için net bir standart öneri bulunmadığından bir klinik araştırmaya katılım tercih edilen tedavi seçeneğidir. Hastaların daha önceki serilerde kullanmış olduğu kemoterapi rejimleri üçüncü ve daha ileri basamak tedavilerinde yol gösterici olmaktadır. Gereksiz toksisiteye maruz kalmamaları için daha ileri seri tedaviler daha önceden aldığı ilaçlara ve dozlarına bağımlı olarak düzenlenir.

Yine bu hastalarda, özellikle tedavi arası süre uzun olduğunda, nüks lezyon rezektabl bir bölgedeyse kurtarma cerrahisi düşünülebilir. Daha önce alınmamışsa, yüksek doz kemoterapi ile nakil tercih edilen üçüncü basamak seçenektir. Önceki tedavilerinde yüksek doz kemoterapi rejimleriyle tedavi edilen hastalar için alternatif seçenekler arasında standart doz kurtarma kemoterapisi, tümörde mikro-satellit instabilete/mismatch-tamir gen analizleri (MSI/MMR) veya tümör mutasyon yükü (TMB) testleri yapılarak immunoterapi ajanlarının kullanımı düşünülebilir. Daha önce çoklu seri

kemoterapi görmüş, sisplatine dirençli veya dirençli olan hastalar için önerilen üçüncü basamak palyatif kemoterapi seçenekleri arasında gemsitabin ile paklitaksel ve/veya oksaliplatin, veya oral etoposid sayılabilir.

KAYNAKLAR

1. SEER Cancer Statistics Factsheets: Testicular Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2020..
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021;71(1):7-33.
3. Sarici H, Telli O, Eroglu M. Bilateral testicular germ cell tumors. Turk J Urol. 2013;39(4):249-52.
4. Turnbull C, Rahman N. Genome-wide association studies provide new insights into the genetic basis of testicular germ-cell tumour. Int J Androl. 2011;34(4 Pt 2):e86-96; discussion e-7.
5. Greene MH, Kratz CP, Mai PL, Mueller C, Peters JA, Bratslavsky G, et al. Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. Endocr Relat Cancer. 2010;17(2):R109-21.
6. Vasdev N, Moon A, Thorpe AC. Classification, epidemiology and therapies for testicular germ cell tumours. Int J Dev Biol. 2013;57(2-4):133-9.
7. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 8th edition, Amin MB, Edge SB, Greene FL et al (Eds), Springer, Chicago 2017.
8. Punjani N, Winquist E, Power N. Do retroperitoneal extragonadal germ cell tumours exist? Can Urol Assoc J. 2015;9(11-12):381-4.
9. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, Einhorn LH, Fancher T, Smith DC, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. J Clin Oncol. 2010;28(20):3388-404.
10. Jones RH, Vasey PA. Part I: testicular cancer--management of early disease. Lancet Oncol. 2003;4(12):730-7.
11. Ragni G, Somigliana E, Restelli L, Salvi R, Arnoldi M, Paffoni A. Sperm banking and rate of assisted reproduction treatment: insights from a 15-year cryopreservation program for male cancer patients. Cancer. 2003;97(7):1624-9.
12. Saito K, Suzuki K, Iwasaki A, Yumura Y, Kubota Y. Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. Cancer. 2005;104(3):521-4.
13. Huyghe E, Matsuda T, Daudin M, Chevreau C, Bachaud JM, Plante P, et al. Fertility after testicular cancer treatments: results of a large multicenter study. Cancer. 2004;100(4):732-7.
14. Ernst DS, Brasher P, Venner PM, Czaykowski P, Moore MJ, Reyno L, et al. Compliance and outcome of patients with stage 1 non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT) managed with surveillance programs in seven Canadian centres. Can J Urol. 2005;12(2):2575-80.
15. Lago-Hernandez CA, Feldman H, O'Donnell E, Mahal BA, Perez V, Howard S, et al. A refined risk stratification scheme for clinical stage 1 NSGCT based on evaluation of both embryonal predominance and lymphovascular invasion. Ann Oncol. 2015;26(7):1396-401.
16. Kobayashi K, Saito T, Kitamura Y, Nobushita T, Kawasaki T, Hara N, et al. Oncological outcomes in patients with stage I testicular seminoma and nonseminoma: pathological risk factors for relapse and feasibility of surveillance after orchiectomy. Diagn Pathol. 2013;8:57.
17. Divrik RT, Akdogan B, Ozen H, Zorlu F. Outcomes of surveillance protocol of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors-is shift to risk adapted policy justified? J Urol. 2006;176(4 Pt 1):1424-29; discussion 9-30.
18. Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, Agerbaek M, Holm NV, Rorth M, et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. J Clin Oncol. 2014;32(34):3817-23.
19. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, et al. 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;21(8):1505-12.
20. Gillessen S, Sauve N, Collette L, Daugaard G, de Wit R, Albany C, et al. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium. J Clin Oncol. 2021;39(14):1563-74.
21. Zengerling F, Kunath F, Jensen K, Ruf C, Schmidt S, Spek A. Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage I seminoma undergoing surveillance-A systematic review. Urol Oncol. 2018;36(10):448-58.
22. Boormans JL, Mayor de Castro J, Marconi L, Yuan Y, Laguna Pes MP, Bokemeyer C, et al. Testicular Tumour Size and Rete Testis Invasion as Prognostic Factors for the Risk of Relapse of Clinical Stage I Seminoma Testis Patients Under Surveillance: a Systematic Review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. Eur Urol. 2018;73(3):394-405.
23. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J Clin Oncol. 2002;20(22):4448-52.
24. Tandstad T, Stahl O, Dahl O, Haugnes HS, Hakansson U, Karlsdottir A, et al. Treatment of stage I seminoma,

with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). Ann Oncol. 2016;27(7):1299-304.

25. Aparicio J, Maroto P, Garcia Del Muro X, Sanchez-Munoz A, Guma J, Margeli M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma: a new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG). Ann Oncol. 2014;25(11):2173-8.

26. Chung P, Daugaard G, Tyldesley S, Atenafu EG, Panzarella T, Kollmannsberger C, et al. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. Cancer Med. 2015;4(1):155-60.

27. Detti B, Livi L, Scoccianti S, Gacci M, Lapini A, Cai T, et al. Management of Stage II testicular seminoma over a period of 40 years. Urol Oncol. 2009;27(5):534-8.

28. Patterson H, Norman AR, Mitra SS, Nicholls J, Fisher C, Dearnaley DP, et al. Combination carboplatin and radiotherapy in the management of stage II testicular seminoma: comparison with radiotherapy treatment alone. Radiother Oncol. 2001;59(1):5-11.

29. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl ML, Sauer R, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. J Clin Oncol. 2003;21(6):1101-6.

30. Kondagunta GV, Bacik J, Bajorin D, Dobrzynski D, Sheinfeld J, Motzer RJ, et al. Etoposide and cisplatin chemotherapy for metastatic good-risk germ cell tumors. J Clin Oncol. 2005;23(36):9290-4.

31. de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Fossa SD, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. J Clin Oncol. 2001;19(6):1629-40.

32. Cary C, Jacob JM, Albany C, Masterson TA, Hanna NH, Einhorn LH, et al. Long-Term Survival of Good-Risk Germ Cell Tumor Patients After Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection: A Comparison of BEP x 3 vs. EP x 4 and Treating Institution. Clin Genitourin Cancer. 2018;16(2):e307-e13.

33. Ishioka J, Kageyama Y, Inoue M, Fukui N, Numao N, Saito K, et al. [Result of treatment for advanced germ cell tumor in the last decade]. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi. 2010;101(3):539-46.

34. Yoshida T, Yonese J, Kitsukawa S, Kin T, Tsukamoto T, Maeda Y, et al. [Treatment results of VIP (etoposide, ifosfamide and cisplatin) chemotherapy as a first-line therapy in metastatic germ cell tumors]. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi. 2000;91(2):55-61.

35. Fizazi K, Delva R, Caty A, Chevreau C, Kerbrat P, Rolland F, et al. A risk-adapted study of cisplatin and etoposide, with or without ifosfamide, in patients with metastatic seminoma: results of the GETUG S99 multicenter prospective study. Eur Urol. 2014;65(2):381-6.

36. Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, Motzer RJ. Medical treatment of advanced testicular cancer. JAMA. 2008;299(6):672-84.

37. Spermon JR, De Geus-Oei LF, Kiemeney LA, Witjes JA, Oyen WJ. The role of (18)fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in initial staging and re-staging after chemotherapy for testicular germ cell tumours. BJU Int. 2002;89(6):549-56.

38. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. J Clin Oncol. 2004;22(6):1034-9.

39. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, Caldarella C, Bertagna F, Giovanella L. Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the postchemotherapy management of patients with seminoma: systematic review and meta-analysis. Biomed Res Int. 2014;2014:852681.

40. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marion S, Sheinfeld J, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. J Clin Oncol. 2005;23(27):6549-55.

41. Loehrer PJ, Sr., Lauer R, Roth BJ, Williams SD, Kalasinski LA, Einhorn LH. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. Ann Intern Med. 1988;109(7):540-6.

42. Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, Einhorn LH. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. J Clin Oncol. 1997;15(4):1427-31.

43. Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld J, Bajorin D, Bains M, Reich L, et al. Paclitaxel plus Ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. J Clin Oncol. 2007;25(1):85-90.

44. Sturgeon JF, Moore MJ, Kakiashvili DM, Duran I, Anson-Cartwright LC, Berthold DR, et al. Non-risk-adapted surveillance in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: the Princess Margaret Hospital's experience. Eur Urol. 2011;59(4):556-62.

45. Gordetsky J, Sanfrancesco J, Epstein JI, Trevino K, Xu H, Osunkoya A, et al. Do Nonseminomatous Germ

Cell Tumors of the Testis With Lymphovascular Invasion of the Spermatic Cord Merit Staging as pT3? Am J Surg Pathol. 2017;41(10):1397-402.

46. Blok JM, Pluim I, Daugaard G, Wagner T, Jozwiak K, Wilthagen EA, et al. Lymphovascular invasion and presence of embryonal carcinoma as risk factors for occult metastatic disease in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumour: a systematic review and meta-analysis. BJU Int. 2020;125(3):355-68.

47. Chevreau C, Mazerolles C, Soulie M, Gaspard MH, Mourey L, Bujan L, et al. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. Eur Urol. 2004;46(2):209-14; discussion 14-5.

48. Bohlen D, Burkhard FC, Mills R, Sonntag RW, Studer UE. Fertility and sexual function following orchiectomy and 2 cycles of chemotherapy for stage I high risk nonseminomatous germ cell cancer. J Urol. 2001;165(2):441-4.

49. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. J Clin Oncol. 2007;25(35):5597-602.

50. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, Pichlmeier U, Hartmann M, Keller L. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. Eur Urol. 2000;37(5):582-94.

51. Sheinfeld J, Motzer RJ, Rabbani F, McKiernan J, Bajorin D, Bosl GJ. Incidence and clinical outcome of patients with teratoma in the retroperitoneum following primary retroperitoneal lymph node dissection for clinical stages I and IIA nonseminomatous germ cell tumors. J Urol. 2003;170(4 Pt 1):1159-62.

52. Stephenson AJ, Bosl GJ, Bajorin DF, Stasi J, Motzer RJ, Sheinfeld J. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion. J Urol. 2005;174(2):557-60; discussion 60.

53. Stephenson AJ, Klein EA. Surgical management of low-stage nonseminomatous germ cell testicular cancer. BJU Int. 2009;104(9 Pt B):1362-8.

54. Behnia M, Foster R, Einhorn LH, Donohue J, Nichols CR. Adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin in pathological stage II non-seminomatous testicular cancer. the Indiana University experience. Eur J Cancer. 2000;36(4):472-5.

55. Kondagunta GV, Sheinfeld J, Mazumdar M, Mariani TV, Bajorin D, Bacik J, et al. Relapse-free and overall survival in patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell cancer treated with etoposide and cisplatin adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22(3):464-7.

56. McHugh DJ, Funt SA, Silber D, Knezevic A, Patil S, O'Donnell D, et al. Adjuvant Chemotherapy With Etoposide Plus Cisplatin for Patients With Pathologic Stage II Nonseminomatous Germ Cell Tumors. J Clin Oncol. 2020;38(12):1332-7.

57. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, Theodore C, Chevreau C, Geoffrois L, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). Ann Oncol. 2007;18(5):917-24.

58. de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, de Prijck L, et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer. 1998;78(6):828-32.

59. Culine S, Kramar A, Theodore C, Geoffrois L, Chevreau C, Biron P, et al. Randomized trial comparing bleomycin/etoposide/cisplatin with alternating cisplatin/cyclophosphamide/doxorubicin and vinblastine/bleomycin regimens of chemotherapy for patients with intermediate- and poor-risk metastatic nonseminomatous germ cell tumors: Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers Trial T93MP. J Clin Oncol. 2008;26(3):421-7.

60. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol. 1998;16(4):1287-93.

61. Cafferty FH, White JD, Shamash J, Hennig I, Stenning SP, Huddart RA, et al. Long-term outcomes with intensive induction chemotherapy (carboplatin, bleomycin, vincristine and cisplatin/bleomycin, etoposide and cisplatin) and standard bleomycin, etoposide and cisplatin in poor prognosis germ cell tumours: A randomised phase II trial (ISRCTN53643604). Eur J Cancer. 2020;127:139-49.

62. Kollmannsberger C, Daneshmand S, So A, Chi KN, Murray N, Moore C, et al. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. J Clin Oncol. 2010;28(4):537-42.

63. Schmidt AH, Hoyer M, Jensen BFS, Agerbaek M. Limited post-chemotherapy retroperitoneal resection of residual tumour in non-seminomatous testicular

cancer: complications, outcome and quality of life. Acta Oncol. 2018;57(8):1084-93.
64. Heidenreich A, Haidl F, Paffenholz P, Pape C, Neumann U, Pfister D. Surgical management of complex residual masses following systemic chemotherapy for metastatic testicular germ cell tumours. Ann Oncol. 2017;28(2):362-7.
65. Daneshmand S, Albers P, Fossa SD, Heidenreich A, Kollmannsberger C, Krege S, et al. Contemporary management of postchemotherapy testis cancer. Eur Urol. 2012;62(5):867-76.
66. Riggs SB, Burgess EF, Gaston KE, Merwarth CA, Raghavan D. Postchemotherapy surgery for germ cell tumors--what have we learned in 35 years? Oncologist. 2014;19(5):498-506.
67. Loehrer PJ, Sr., Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. J Clin Oncol. 1998;16(7):2500-4.
68. Park S, Lee S, Lee J, Park SH, Park JO, Kang WK, et al. Salvage chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) in relapsed or cisplatin-refractory germ cell tumors. Onkologie. 2011;34(8-9):416-20.
69. Kurobe M, Kawai K, Oikawa T, Ichioka D, Kandori S, Takaoka E, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) as salvage and consolidation chemotherapy for advanced germ cell tumor. J Cancer Res Clin Oncol. 2015;141(1):127-33.
70. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abonour R. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. N Engl J Med. 2007;357(4):340-8.
71. Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, Fischer P, Turkula S, Ishill N, et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. J Clin Oncol. 2010;28(10):1706-13.
72. Albers P, Ganz A, Hannig E, Miersch WD, Muller SC. Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers. J Urol. 2000;164(2):381-4.
73. George DW, Foster RS, Hromas RA, Robertson KA, Vance GH, Ulbright TM, et al. Update on late relapse of germ cell tumor: a clinical and molecular analysis. J Clin Oncol. 2003;21(1):113-22.
74. Lipphardt ME, Albers P. Late relapse of testicular cancer. World J Urol. 2004;22(1):47-54.
75. Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F, Mayer F, Hartmann JT, Waller CF, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. Ann Oncol. 2008;19(3):448-53.
76. De Giorgi U, Rosti G, Aieta M, Testore F, Burattini L, Fornarini G, et al. Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumor. Eur Urol. 2006;50(5):1032-8; discussion 8-9.
77. Einhorn LH, Brames MJ, Juliar B, Williams SD. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. J Clin Oncol. 2007;25(5):513-6.
78. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, Schoeffski P, Metzner B, Hartmann JT, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2004;22(1):108-14.
79. Mulherin BP, Brames MJ, Einhorn LH. Long-term survival with paclitaxel and gemcitabine for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. Am J Clin Oncol. 2015;38(4):373-6.
80. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, Aravantinos G, Nikolaou M, Koumpou M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. Ann Oncol. 2004;15(3):493-7.
81. Seidel C, Oechsle K, Lorch A, Dieing A, Hentrich M, Hornig M, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in cisplatin-refractory germ cell cancer in routine care--Registry data from an outcomes research project of the German Testicular Cancer Study Group. Urol Oncol. 2016;34(4):167 e21-8.
82. Miller JC, Einhorn LH. Phase II study of daily oral etoposide in refractory germ cell tumors. Semin Oncol. 1990;17(1 Suppl 2):36-9

Penis Tümörleri

Ediz VURUŞKAN, Zafer Gökhan GÜRBÜZ

63 Bölüm

Penis kanserleri, sıklıkla hasta için yıkıcı olan ve teşhis ve tedavi açısından ürologlar için zorlayıcı olan nadir tümörlerdir. Penis kanserleri ile ilgili herhangi bir tartışmaya, penisin premalign ve malign tümörleri ele alınarak başlanmalıdır. Şüphe durumunda, tanı koymak için penis lezyonlarından biyopsi alınmalıdır. Bazı histolojik olarak benign penis lezyonlarının malign potansiyele sahip olduğu veya skuamöz karsinom gelişimi ile yakın ilişkisi olduğu kabul edilmiştir. Bu lezyonların skuamöz hücreli karsinomaya (SCC) progresyon insidansı bilinmemekle birlikte, tümü hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Premalign penis lezyonları, potansiyel neden sonuç ilişkisine göre human papilloma virüsü (HPV) veya inflamatuvar yollar olmak üzere göre iki geniş kategoriye ayrılmıştır.

Human papilloma virüsü ilişkili olmayan penil premalign lezyonlar arsında kutanöz horn, psödoepitelyomatöz keratotik ve mikalı balanit ve erkek liken sklerozisi (balanitis xerotica obliterans) sayılabilir.

Birkaç penil lezyonun viral nedenleri paylaştığını gösteren kanıtlar artmaktadır. Condyloma acuminata ve bowenoid papulozis, HPV enfeksiyonuyla ilişkili görünmektedir. Penil Kaposi sarkomu teşhisi genellikle insan herpes virüsü 8 ile ilişkilidir ve hastanın aynı zamanda insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olup olmadığı veya başka şekilde immünsüprese olup olmadığı araştırılmalıdır.

Malign Transformasyonda İnsan Papilloma Virüsü

Condylomata acuminata yumuşak, papillomatöz büyümelerdir ve tipik olarak benign kabul edilir. Genital siğiller veya zührevi siğiller olarak da bilinir. Vücudun nemli, tüysüz bölgelerine ve perineal ve genital bölgelerin mukokutanöz yüzeylerine eğilim gösterirler. Genital kondiloma, zührevi siğiller, genital siğiller ve genital HPV enfeksiyonu terimlerinin tümü, HPV'nin neden olduğu cinsel yolla bulaşan bir hastalığı ifade eder. HPV ile daha yüksek enfeksiyon oranları ile ilişkili faktörler arasında sünnet derisinin varlığı, artan cinsel partner sayısı, prezervatif kullanımının olmaması ve sigara

bulunur. Bir meta-analizde, tüm penis kanserlerinin yaklaşık %47'sinin HPV'den kaynaklandığı bildirilmiştir.

Buschke-Löwenstein tümörü (Giant Condyloma Acuminata), kondiloma acumanitumdan farklıdır. Boyuttan bağımsız olarak her zaman yüzeysel kalır ve asla komşu dokuları invaze etmez. Komşu yapıları komprese ederek yer değiştirir, invazyon ve harabiyet oluşturur. Condyloma acuminatada olduğu gibi, bu tümörlerde de HPV tip 6 ve 11 DNA'sı tanımlanmıştır. Potansiyel olarak kanserojendir. Kondilomun skuamöz hücreli karsinomaya malign transformasyonu rapor edilmiştir.

Karsinoma in situ (Penil İntraepitelyal Neoplazi, PeIN veya PIN) ilk olarak 1911'de Queyrat tarafından tanımlanmıştır. Penisin in situ karsinoması (CIS), glans penisi ve prepisyumu içeriyorsa ürologlar ve dermatologlar tarafından Queyrat eritroplazisi (EQ) olarak adlandırılmaktadır. Penis şaftını veya genital veya perineal bölgenin geri kalanını içeriyorsa Bowen hastalığı (BD) olarak isimlendirilmektedir. Kopf ve Bart ise in situ karsinoma benzer histolojik bir görünüme sahip ancak benign seyirli üçüncü bir antite olan bowenoid papulozisi (BP) tanımlamışlardır. Bu üç lezyon da penil intraepitelyal neoplazi (PeIN veya PIN) kategorisi altında değerlendirilir ancak farklı klinik sunumlara ve özelliklere sahiptirler. Penis displazisi veya in situ karsinomda HPV enfeksiyonu insidansının yaklaşık %90 olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. EQ hastalarının %10 ila %33'ünde invaziv karsinomaya progresyon gelişebilir. Tedavi edilmeyen BD hastalarında ise yaklaşık %5 oranında invaziv karsinom ortaya çıkabilir. Tüm CIS vakaları düşünüldüğünde, metastaz son derece nadirdir ancak bildirilen vakalar mevcuttur.

PENİS KANSERİ

EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ VE PATOLOJİ

Penis kanserinin tanımı

Penil karsinoma genellikle skuamöz hücreli kanserdir (SCC) ve farklı klinik özelliklere sahip birkaç subtipi mevcuttur **(Tablo 1)**. Penil SCC genellikle iç prepisyumun veya glansın epitelinden kaynaklanır.

Epidemiyoloji

Sanayileşmiş ülkelerde penis kanseri nadirdir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerindeki (ABD) insidansı yaklaşık olarak 1/100000'dir. Avrupa'da İspanya, İsviçre ve Fransa'da bazı bölgelerde daha yüksek insidansta görülmektedir. ABD'de penis kanseri görülme sıklığı ırk ve etnik kökene göre değişiklik göstermektedir. En yüksek insidansı beyaz Hispaniklerde olmak üzere (1.01/100000), Alaskalılar ve Kızılderililerde 0.77/100000 Afrikalı Amerikanlarda 0.62/100000 ve Hispanik olmayan beyazlarda ise 0.62/100000 olarak bulunmuştur. Bunun aksine Güney Amerika, Güney Doğu Asya ve Afrika'nın bazı bölgelerinde insidans çok daha yüksektir ve erkeklerde malign hastalıkların %1-2'sinden sorumlu olabilir. Yıllık yaşa göre ayarlanmış insidans Hindistan'da 0.7 ila 3.0/100000 arasında, Brezilya'da ise 8.3/100000'tür. Bu oran, penil kanserin en sık tanı konulan erkek kanseri olduğu Uganda'da daha da yüksektir.

Penis kanseri insidansı yaşla birlikte artar ve altıncı dekatta pik yapar. HPV prevelansının

Tablo 1. Penis karsinomlarının histolojik alt tipleri, sıklıkları ve sonuçları

Subtip	Sıklık (% olguların)	Prognoz
Yaygın skuamöz hücreli karsinom (SCC)	48-65	Lokasyon, evre ve grade'e bağlı
Bazaloid karsinom	4-10	Kötü prognoz, sıklıkla erken inguinal nodal metastaz
Siğil karsinomu	7-10	İyi prognoz, metastaz nadir
Verrüköz karsinom	3-8	İyi prognoz, metastaz yok
Papiller karsinom	5-15	İyi prognoz, metastaz nadir
Sarkomatoid karsinom	1-3	Çok kötü prognoz, erken vasküler metastaz
Mikst karsinoma	9-10	Heterojen grup
Psödohiperplastik karsinom	< 1	Sünnet derisi, liken skleroz ile ilişkili, iyi prognoz, metastaz bildirilmemiş
Karsinoma kunikulatum	< 1	Verrüköz karsinom varyantı, iyi prognoz, metastaz bildirilmemiş
Psödoglandüler karsinom	< 1	Yüksek-grade karsinoma, erken metastaz, kötü prognoz
Siğil-bazaloid karsinom	9-14	Kötü prognoz, yüksek metastatik potansiyel (siğilden daha yüksek, bazaloid SCC'den daha düşük)
Adenoskuamöz karsinoma	< 1	Santral ve peri-meatal glans, high-grade karsinoma, yüksek metastatik potansiyel ancak düşük mortalite
Mukoepidermoid karsinom	< 1	Oldukça agresif, kötü prognoz
Penis karsinomunun berrak hücreli varyantı	1-2	Son derece nadir, human papilloma virüsü ile ilişkili, agresif, erken metastaz, kötü prognoz, sonuç lezyona bağlı, sık lenfatik metastaz

yüksek olduğu bölgelerde yaygındır ve bu durum, insidansın dünya çapındaki varyasyonlarını açıklayabilir. Vakaların yaklaşık üçte birinde HPV ile ilişkili karsinojenez mevcuttur. Penis kanseri HIV veya AIDS ile bağlantılı değildir.

Risk faktörleri ve önleme

Penis karsinomu insidansı sünnet uygulaması, hijyenik standartlar, fimozis, cinsel partner sayısı, HPV enfeksiyonu, tütün ürünlerine maruz kalma ve diğer faktörlere göre değişir. Penis kanseri için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır **(Tablo 2)**.

HPV enfeksiyonu, penis kanseri için bir risk faktörüdür. HPV DNA'sı, intra-epitelyal neoplazinin %70-100'ünde ve invaziv penis kanseri doku örneklerinin %30-40'ında tanımlanmıştır. HPV virüsü onkojenler ve tümör baskılayıcı genlerle (p16, P53, Rb genleri) etkileşir. HPV pozitiflik oranı, penil SCC'nin farklı histolojik alt tipleri arasında farklılık gösterir. HPV, penil SCC'nin bazı varyantlarının karsinojenezisinde bir kofaktör iken diğerlerinde ilişkili değildir. Bazaloid (%76), mikst siğil-bazaloid (%82) ve siğil penil (%39) SCC'lerde yüksek bir HPV enfeksiyonu prevalansı bulunur. Verrüköz ve papiller penil SCC'ler HPV negatiftir **(Tablo**

Tablo 2. Penis kanseri için bilinen etiyolojik ve epidemiyolojik risk faktörleri

Risk faktörleri	İlişki
Fimozis	Fimozis olamayanlara göre Odds oranı 11-16
Kronik penil inflamasyon, (fimozisle ilgili balanopostit), liken skleroz	Risk
Psöriyazis gibi çeşitli dermatolojik durumlarda kullanılan ultraviyole A fototerapi ve Sporalen	> 250 tedavi ile insidans oranı 9.51
Sigara içmek	Sigara içmeyenlere göre beş kat artmış risk (%95 Güven aralığı (CI): 2,0-10,1)
HPV enfeksiyonu, condylomata acuminata	Verrüköz skuamöz hücreli karsinomda %22.4 Bazaloid-siğillerde %36-66.3
Kırsal alanlar, düşük sosyo-ekonomik durum, evlenmemiş	
Multipl cinsel partner, erken yaşta ilk ilişki	Üç ile beş kat artmış penis kanseri riski

3). Penil SCC'de en yaygın HPV tipleri HPV 16 (%72), HPV 6 (%9) ve HPV 18'dir (%6). Genel olarak, penil SCC'lerin yalnızca üçte biri HPV enfeksiyonu görülür fakat bu enfeksiyonlarda genellikle birkaç HPV suşu mevcuttur. Condyloma acuminata hastalarında penis kanseri riski artmıştır. HPV enfeksiyonu insidansı, yaşam boyu cinsel partner sayısı ile doğrudan ilişkilidir ve aynı zamanda penis kanseri riskiyle de ilişkilidir. Penil ve servikal kanserin her ikisi de HPV ile bağlantılı olmasına rağmen, insidansları arasında bir ilişki yoktur. Penis kanserli hastaların kadın cinsel partnerleri artmış servikal kanser insidansına sahip değildir.

Penil ve servikal kanserde HPV ile ilişkili farklı risk paternleri olması nedeniyle, erkeklerde HPV aşısı için birkaç ülke dışında genel bir öneri bulunmamaktadır. İlişkili kronik enfeksiyon nedeniyle fimozis, invaziv penis kanseri ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Ancak smegma kanserojen değildir. Liken sklerozis insidansı, penis kanserinde nispeten yüksektir, ancak penil intraepitelyal neoplazi (PeIN) dahil olmak üzere, olumsuz histopatolojik özelliklerle ilişkili değildir.

Tablo 3. HPV ve non-HPV penis karsinomları için sonuçlar

HPV ilişkili değil	Prognoz	HPV ilişkili	Prognoz
SCC klasik tip/NOS	30% HM	Bazaloid SCC	> 50% HM
Psödohiperplastik karsinom	0%	Papiller bazaloid karsinom	
Psödoglandüler karsinom	> 50%	Siğil karsinomu	Mortalite düşük
Verrüköz karsinom	İyi	Siğil-bazaloid karsinom	30% HM
Karsinoma kunikulatum	İyi	Berrak hücreli karsinom	20%
Papiller karsinom NOS	İyi	Lenfoepitelyoma benzeri karsinom	Bilinmeyen
Adenoskuamöz karsinom	İyi		
Sarkomatoid karsinom	75% HM		

HM, hastalığa bağlı mortalite; HPV, human papilloma virus; SCC, skuamöz hücreli karsinom.

Neonatal sirkumsizyon, penis kanseri insidansını azaltır; ancak, PeIN riskini azaltmadığı görülmektedir. Bir matched-pair vaka-kontrol çalışmasında, yenidoğan sünnetinin invaziv penis kanserine karşı koruyucu etkisinin (OR 0.41) analiz fimozis öyküsü olmayan erkeklerle sınırlandırıldığında çok daha zayıf olduğu bildirilmiştir (OR 0.79, %95 CI: 0.29-2). Yetişkin yaşamda sünnetin koruyucu bir etkisi yoktur. Neonatal sünnet, penis karsinomunun geliştiği kapalı prepisyal ortamı ortadan kaldırdığı için penis karsinomunun oluşumunu neredeyse tamamen ortadan kaldıran bir profilaktik önlem olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak sirkumsizyon yapılarak penis kanseri gelişebilecek dokunun yaklaşık yarısının çıkarıldığı akılda tutulmalıdır. Neonatal sünnet ve fimozis oluşumunu önlemek için iyi hijyen, önemli penis kanseri önleme stratejilerini temsil etse de, malign transformasyonu önlemeye yönelik ek çabalar arasında HPV enfeksiyonundan ve tütün ürünlerinden kaçınılması da yer almaktadır. Böylece değiştirilebilir davranışlar penis kanserini potansiyel olarak önleyebilir.

Patoloji

Skuamöz hücreli karsinom, penil malignitelerin %95'inden fazlasını oluşturur **(Tablo 1)**. Penis SCC'den çok daha az yaygın olan diğer malign lezyonlar melanositik lezyonlar, mezenkimal tümörler, lenfomalar ve metastazlardır. Penis metastazları sıklıkla prostatik veya kolorektal kökenlidir. Farklı tiplerde penis sarkomu rapor edilmiştir.

Patoloji raporu, primer tümörün anatomik bölgesini, SCC'nin histolojik tipini, grade, perinöral invazyon, invazyon derinliği, vasküler invazyon (venöz/lenfatik), irregüler büyüme, üretral invazyon, korpus spongiozum/kavernozum invazyonu, cerrahi marjinler ve p16/HPV durumunu içermelidir.

Penis kanseri için TNM sınıflandırması, prognostik önemi nedeniyle tümör derecesini içerir. Derecelendirmede Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından penis kanseri için belirtilen kategoriler kullanılmalıdır.

Patolojik prognostik faktörler: Patolojik subtip, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, invazyon derinliği ve primer tümördeki grade kötü prognoz ve yüksek kansere özgü mortalitenin güçlü prediktörleridir. Tümör derecesi ve lenfatik invazyon metastatik yayılımın prediktörüdür. Venöz emboli sıklıkla ileri evrelerde görülür. Lenf nodu metastazının boyutu ve ekstrakapsüler yayılım da prognozun güçlü prediktörleridir.

Distal üretra invazyonu gösteren vakaların prognozunun daha kötü olup olmadığı tartışılmaktadır; ancak bunu destekleyecek kanıt yoktur. Bununla birlikte, daha proksimaldeki üretranın invazyonu kötü prognozlu, oldukça agresif bir SCC anlamına gelir **(Tablo 4)**. pT3, pT2'den daha kötü prognozu gösterir. Tek bir lenf nodunda bile kapsüler ektensiyon olması kötü prognozu gösterir ve pN3 olarak adlandırılır.

Penil biyopsi: Herhangi bir tedaviye başlamadan önce penis karsinomu tanısının doğrulanması ve invazyon derinliğinin, vasküler invazyon varlığının ve biyopsi spesmeninin mikroskobik incelemesi ile lezyonun histolojik derecesinin değerlendirilmesi zorunludur. Klinik olarak bariz vakalarda bile, lokal tedaviden önce histolojik doğrulama yapılmalıdır. Definitif cerrahi tedavi önce-

Tablo 4. Penis kanserinin 2016 TNM klinik ve patolojik sınıflandırması

Klinik sınıflandırma		
T - Primer Tümör		
TX	Primer tümör değerlendirilemez	
T0	Primer tümör kanıtı yok	
Tis	Karsinoma *in situ* (penil intraepitelyal neoplazi)	
Ta	Non-invazif verrüköz karsinoma*	
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusunu invaze etmiş	
	T1a	Tümör lenfovasküler invazyon olmaksızın subepitelyal bağ dokusuna invaze etmiş ve kötü diferensiyedir
	T1b	Tümör lenfovasküler invazyonla subepitelyal bağ dokusunu invaze etmiş veya kötü diferensiyedir
T2	Tümör üretra invazyonu olsun veya olmasın korpus spongiozumu invaze eder	
T3	Tümör üretra invazyonu olsun veya olmasın korpus kavernozumu invaze eder	
T4	Tümör diğer komşu yapıları invaze eder (skrotum, prostat, pubik kemik)	
N - Bölgesel Lenf Nodları		
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez	
N0	Palpabl veya görünür şekilde büyümüş inguinal lenf nodları yok	
N1	Palpabl mobil unilateral inguinal lenf nodu	
N2	Palpabl mobil multipl veya bilateral inguinal lenf nodları	
N3	Palpabl fikse inguinal nodal kitle veya pelvik lenfadenopati, unilateral veya bilateral	
M - Uzak Metastaz		
M0	Uzak metastaz yok	
M1	Uzak metastaz	
Patolojik sınıflandırma		
pT kategorileri klinik T kategorilerine karşılık gelir pN kategorileri biyopsi veya cerrahi eksizyona dayanmaktadır		
pN - Bölgesel Lenf Nodları		
pNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez	
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
pN1	Bir veya iki inguinal lenf nodunda metastaz	
pN2	İkiden fazla unilateral inguinal nodda veya bilateral inguinal lenf nodunda metastaz	
pN3	Pelvik lenf nod/nodlarında metastaz, unilateral veya bilateral, bölgesel lenf nod metastazının ekstranodal ekstensiyonu	
pM - Uzak Metastaz		
pM1	Mikroskobik olarak doğrulanmış uzak metastaz	
G - Histopatolojik Derecelendirme		
GX	Diferensiyasyon derecesi değerlendirilemez	
G1	İyi diferensiye	
G2	Orta derecede diferensiye	
G3 G4	Kötü diferensiye Andiferensiye	

**Verrüköz karsinom destruktif invazyon ile ilişkili değildir.*

sinde doğrulayıcı frozen eksizyonel biyopsi yapılabilir. Aşağıdaki durumlarda tedaviye kılavuzluk etmek için histolojik konfirmasyon gereklidir:

- lezyonun tam natürü hakkında şüphe varlığında (örn. PeIN, metastaz veya melanom);
- topikal ajanlar, radyoterapi veya lazer cerrahisi ile tedavi planlandığında

Yüzeyel lezyonlar için punch biyopsisi yeterli olsa da, invazyon derecesini ve evresini doğru bir şekilde değerlendirmek için yeterince derin bir eksizyonel biyopsi tercih edilir.

İntraoperatif frozen kesitler ve cerrahi sınırlar: Cerrahi tedavide intraoperatif frozen kesit ile doğrulanan negatif cerrahi sınırlarla birlikte penis karsinomu komplet olarak çıkarılmalıdır. Tümör derecesine göre riske uyarlanmış bir strateji, negatif cerrahi sınırların genişliğini belirlemede önemlidir. Cerrahi sınırları negatif kabul etmek için sadece 3 mm tümörsüz doku yeterlidir.

EVRELEME VE SINIFLANDIRMA

TNM sınıflandırması

Penis kanseri için 2016 UICC TNM sınıflandırmasına göre T1 kategorisi, lenfovasküler invazyonun varlığı ve dereceye bağlı olarak iki farklı prognostik risk grubuna ayrılmıştır **(Tablo 4)**. T2 korpus spongiozum invazyonunu gösterirken, T3 korpus kavernozum invazyonu olarak tanımlanır ve bu iki patern farklı prognoza sahiptir. Diğer neoplazmalardan farklı olarak penis kanserinin TNM sınıflandırmasında tümör derecesi, T1 evresinin subdivizyonunda kullanılır.

pN1 grubu, bir veya iki ipsilateral inguinal lenf nod metastazı; pN2, ikiden fazla uni veya bilateral metastatik nodlar olarak tanımlanır ve pN3 ise herhangi bir pelvik nod tutulumu, uni veya bilateral veya lenf nod sayısından bağımsız olarak herhangi bir ekstranodal ekstensiyon olarak tanımlanır. Retroperitoneal lenf nodu metastazları bölgesel olmayan nodal invazyon olarak değerlendirilir ve bu nedenle uzak metastazlar olarak sınıflandırılır.

TANISAL DEĞERLENDİRME VE EVRELEME

Penis kanserine erken tanı konulduğunda vakalarının %80'inden fazlası tedavi edilebilir, ancak lenfatik metastaz geliştiğinde hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Lokal tedavinin psikolojik açıdan yıkıcı etkileri olabilir. Genellikle hastayı penis kanseri varlığına karşı uyaran penis lezyonunun kendisidir. Prezentasyon, nispeten ince bir endurasyon veya şişlikten küçük bir papül, püstül, siğil büyümesi veya ekzofitik lezyona kadar değişebilir.

Primer lezyon

Penis karsinomu genellikle klinik olarak belirgin bir lezyondur ancak fimozis altında gizlenebilir. Fizik muayenede penisin palpasyonu ile lokal invazyonun boyutu değerlendirilmeli ve her iki kasık bölgesinin palpasyonu ile lenf nodu durumu değerlendirilmelidir. Penisteki primer tümörün ve inguinal bölgenin muayenesi, tedavi planlaması açısından kritik öneme sahiptir. Ultrasonografi (USG) korpora infiltrasyonu hakkında bilgi sağlayabilir. Artifisyel bir

ereksiyon ile uygulanan manyetik rezonans görüntüleme (MRG), özellikle fizik muayene bulguları şüpheli olan ve organ koruyucu teknikler düşünülen hastalarda korpus kavernozum invazyonunu dışlamak için kullanılabilir, ancak hasta için çok rahatsız edicidir. Korporal veya üretral invazyonu öngörmede MRG'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %82.1 ve %73.6 ve %62.5 ve %82.1 olarak bildirilmiştir. Penil Doppler USG'nin korporal infiltrasyonu saptamada MRG'den daha yüksek evreleme doğruluğuna sahip olduğu bildirilmiştir.

Bölgesel lenf nodları

Penis kanseri olduğundan şüphelenilen hastalarda, ilk muayenede büyümüş inguinal lenf nodlarını değerlendirmek üzere her iki kasığın dikkatli palpasyonu yapılmalıdır.

Non-palpabl inguinal nodlar: Palpe edilebilen lenf nodları yoksa, mikro-metastatik hastalık olma olasılığı yaklaşık %25'tir. Görüntüleme çalışmaları klinik olarak normal inguinal bölgelerin evrelendirilmesinde yardımcı değildir, ancak palpasyonun güvenilmez olduğu obez hastalarda kullanılabilir:

- İnguinal USG (7.5 MHz) anormal genişlemiş nodları tespit edebilir.
- Bilgisayarlı tomografi (BT) veya MRG mikro-metastazları güvenilir bir şekilde saptayamaz.
- ^{18}FDG-pozitron emisyon tomografisi (PET/BT) 10 mm'den küçük lenf nodu metastazlarını tespit edemez.

Normal inguinal nodları olan hastalarda yapılacak ek tedavilerin kararı, primer tümörün patolojik risk faktörlerine göre verilmelidir. Lenfovasküler invazyon, lokal evre ve grade lenfatik metastaz için prediktiftir. Orta veya yüksek lenfatik yayılım riski olan hastalarda invaziv lenf nod evrelemesi gereklidir.

Papabl inguinal nodlar: Palpabl genişlemiş lenf nodları, lenf nod metastazlarının büyük ölçüde göstergesidir. Fizik muayenede her iki taraftaki palpabl nodların sayısı ve bunların fikse mi yoksa mobil mi olduğu not edilmelidir. Ek görüntüleme, tedaviyi değiştirmez ve gerekli değildir.

^{18}PET/BT, klinik olarak saptanan inguinal metastazı olan hastalardaki pelvik veya uzak metastaz varlığını tanımlamak için yararlı olabilir. ^{18}FDG-PET/BT görüntülemenin palpabl inguinal lenf nodları olan hastalardaki metastatik nodların doğrulanmasında duyarlılığının (%88-100) ve özgüllüğünün (%98-100) yüksek olduğu gösterilmiştir.

Uzak metastazlar

İnguinal nodları pozitif olan hastalarda sistemik metastazlar açısından evreleme yapılmalıdır. Abdominal ve pelvik BT ile birlikte akciğer grafisi çekilmelidir, ancak toraks BT daha duyarlıdır. PET/BT de bir seçenektir. Genel olarak, uzak metastazlar hastalığın seyrinin geç döneminde, genellikle belirgin inguinal ve pelvik adenopatisi olduğu bilinen hastalarda ortaya çıkar. En yaygın metastatik bölgeler akciğer, kemik ve karaciğerdir. Penis kanseri için tümör belirteci yoktur. SCC antijeni (SCC Ag), penis kanseri hastalarının %25'inden daha azında artmıştır.

Penis karsinomunun ayırıcı tanısında bir dizi penil lezyon düşünülmelidir. Bunlar arasında condyloma acuminata, Buschke-

Löwenstein tümörü ve balanitis xerotica obliteransın yanı sıra bir dizi enfeksiyöz lezyon (örn., Şankr, Şankroid, herpes, lenfopatiya venereum, granüloma inguinale, tuberküloz) bulunur.

TEDAVİ

Primer tümörün tedavisi

Primer tümörün tedavisinin amacı, onkolojik kontrolden ödün vermeden mümkün olduğunca fazla organ korunarak tümörün tamamen çıkarılmasıdır. Lokal rekürrensin uzun vadeli sağkalım üzerinde çok az etkisi olması nedeniyle organ koruma stratejileri akılda tutulmalıdır.

Olumlu histolojik özellikler sergileyen (Tis, Ta, T1 evre; grade 1 ve grade 2 tümörler) penis primer tümörleri olan hastaların metastaz açısından daha düşük risk altında olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Bu hastalar aynı zamanda organ koruyucu veya glans koruyucu prosedürler için en uygun olan hastalardır. Penil prezervasyon, fonksiyonel ve kozmetik sonuçlarda parsiyel veya total penektomiye göre daha üstün görünmektedir ve lokalize penis kanseri için primer tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir.

Cerrahi olmayan tedaviler kullanılmadan önce lokal evreleme ile histolojik tanı yapılmalıdır. Cerrahi tedavi ile negatif cerrahi sınırlar elde edilmelidir. Primer tümörün ve bölgesel nodların tedavisi aşamalandırılabilir.

Küçük ve lokalize penis kanseri için lokal tedavi modaliteleri arasında eksizyonel cerrahi, eksternal beam radyoterapi (EBRT), brakiterapi ve lazer ablasyonu yer alır. Hastalara tüm ilgili tedavi seçenekleri hakkında bilgi verilmelidir.

Yüzeyel non-invaziv hastalığın tedavisi (PeIN): Imiquimod veya 5-florourasil (5-FU) ile topikal kemoterapi etkili bir birinci basamak tedavidir. Topikal ajanların kullanımından önce sünnet önerilir. Persistans/rekürrens oranlarının yüksek olması nedeniyle, tedavi biyopsi ile değerlendirilmeli ve uzun süreli takip garanti edilmelidir. Yetersiz yanıt, altta yatan invaziv hastalığı işaret edebilir. Önemli inflamatuvar yanıtlar ortaya çıkabilir. Komplet cevap PeIN vakalarının %57 kadarında, relaps olmaksızın sünnet ve 5-FU ile tedavi edilen vakaların %74'ünde bildirilmiştir. Topikal tedavi başarısız olursa tekrarlanmamalıdır.

Neodimyum:yttrium-alüminyum-garnet (Nd:YAG) veya Karbon dioksit (CO_2) lazer ile lazer tedavisi etkili bir tedavi seçeneğidir. Tedavi kontrolü için rebiyopsi zorunludur.

Total veya parsiyel glans yüzey yenileme, PeIN için primer tedavi seçeneği olarak veya topikal kemoterapi veya lazer tedavisinin başarısız olduğu durumunda ise sekonder seçenek olarak kullanılabilir. Glans yüzey yenileme, glandüler epitelin tamamen çıkarılması ve ardından bir greft (spilt deri veya bukkal mukoza) ile rekonstrüksiyondan oluşur.

Glansa sınırlı invaziv hastalığın tedavisi (kategori T1/T2): Küçük ve lokalize invaziv lezyonlara organ koruyucu tedavi uygulanmalıdır. Glandüler tümörler için ek olarak sünnet önerilmektedir. Prepisyum tümörleri radikal sirkumsizyon ile tedavi edilir. Lokal eksizyon, parsiyel glansektomi veya

rekonstrüksiyonlu total glansektomi cerrahi seçeneklerdir. EBRT veya brakiterapi radyoterapi seçenekleridir. Küçük lezyonlar lazer tedavisi ile de tedavi edilebilir, ancak daha invaziv hastalık riski bilinmelidir.

Tedavinin seçimi tümör boyutuna, histolojisine, evresine, derecesine, lokalizasyonuna (özellikle meatusa göre) ve hasta tercihine bağlıdır.

İntraoperatif frozen kesit: Birçok yazar, cerrahi sınırları değerlendirmek için intraoperatif frozen kesitler önermektedir. Ancak frozen kesitlerin yalnızca şüpheli durumlarda kullanılmasını önerenler de mevcuttur.

Negatif cerrahi sınırların genişliği: Negatif cerrahi sınırların gerekli genişliği konusunda net bir kanıt yoktur. Güvenli aralık olarak 3-5 mm arası bir genişlik kabul edilebilir. Grade 1 için 3 mm, grade 2 için 5 mm ve grade 3 için 8 mm olmak üzere, dereceye dayalı farklılaştırılmış bir yaklaşım da kullanılabilir. Penis kanserinin derecelendirilmesindeki zorluklar nedeniyle bu yaklaşımın sınırlılıkları vardır.

Mohs mikrografik cerrahi: Mohs mikrocerrahisi, penis CIS ve küçük, yüzeyel invaziv tümörlerin tedavisi üzerinde tarihsel olarak olumlu bir etkiye sahiptir. Orijinal olarak Mohs ve ark. tarafından açıklandığı gibi (1985), penil lezyonun birden fazla seansta (fikse doku tekniği), her katmanın alt yüzeyinin mikroskobik incelemesi ile katman katman tam eksizyonunu içerir. Sıralı seanslarla yapılan mikroskobik inceleme, organ korumasını en üst düzeye çıkarırken, tam negatif sınır kontrolünü iyileştirir. Fikse doku tekniği ile elde edilen mükemmel sonuçlar, günümüzde kullanılan frozen kesit metodolojisi ile yeniden üretilmemiştir. Ancak şu anda uygulandığı şekliyle Mohs mikrocerrahisi, marjin durumunun intraoperatif frozen kesit ile değerlendirildiği cerrahi eksizyona göre ek bir fayda sunmayabilir.

Farklı cerrahi organ koruyucu tedavilerin sonuçları: Konservatif tedavi ve organ koruyucu cerrahi yaklaşım yaşam kalitesini iyileştirebilir, ancak lokal rekürrens gelişme riski penis kanseri için uygulanan ampütasyon cerrahisine göre daha yüksektir. Bir çalışmada organ koruyucu cerrahi sonrası lokal nüks oranının %18 olduğu, bunların çoğunun 36 ay içinde geliştiği ve nükslerin %17'sinde amputasyon gerektiği gösterilmiştir. Amputasyon cerrahisi (parsiyel veya radikal) sonrası lokal rekürrens oranının daha düşük (% 4) olduğu ve küçük penis lezyonlarının tedavisi için sirkumsizyon ile glansektominin çok düşük (% 2) bir lokal nüks oranına sahip olduğu çalışmalarda bildirilmiştir.

Organ koruyucu cerrahi geçiren büyük bir hasta kohortunda, izole lokal nüks %8.9 ve beş yıllık hastalığa özgü sağkalım ise (DSS) %91.7 olarak bulunmuştur. Tümör derecesi, evresi ve lenfovasküler invazyon lokal rekürrensin prediktörleridir. Bununla birlikte, organ koruyucu ve amputasyon grupları arasında sağkalımda önemli bir fark olmadığı bulunmuştur. Bu sonuçlar, penil koruyucu cerrahiyi takiben lokal nüks oranlarının parsiyel penektomiden daha yüksek olduğunu, ancak sağkalımın etkilenmemiş olabileceğini göstermektedir.

Radyoterapi, çapı 4 cm'nin altında olan T1-2 lezyonlu seçilmiş hastalarda iyi sonuçlar veren organ koruyucu bir yaklaşımdır.

Bildirilen en iyi sonuçlar, %70-90 arasında değişen lokal kontrol oranları ile brakiterapi ile elde edilir. Cerrahi ve brakiterapiyi karşılaştıran bir meta-analizde, 5 yıllık genel sağkalım ve cerrahi ile lokal kontrol oranları cerrahi için sırasıyla %76/%84 ve brakiterapi için %73/%79 olarak bildirilmiştir. Penis kanseri için radyoterapinin spesifik komplikasyonları üretral stenoz (%20-35), glans nekrozu (%10-20) ve korpora kavernozanın geç fibrozisidir.

İnvaziv penis kanseri (T2-T4) için tedavi önerileri

Üretral tutulumu olan veya olmayan glansla sınırlı invaziv hastalığın tedavisi (T2): Korporeal başların yeniden yüzeylenmesi ile veya olmaksızın total glansektomi önerilir. Radyoterapi bir seçenektir. Rekonstrüktif cerrahiye uygun olmayan hastalarda parsiyel amputasyon düşünülmelidir.

Korpora kavernoza ve/veya üretrayı invaze eden hastalığın tedavisi (T3): Distal korporektomi ile glansektomi ve rekonstrüksiyon veya parsiyel amputasyon ile rekonstrüksiyon standarttır. Radyasyon tedavisi bir seçenektir.

Komşu yapıları invaze eden lokal ileri hastalığın tedavisi (T4): Ekstensif parsiyel amputasyon veya perineal üretrostomi ile birlikte total penektomi standart olarak tavsiye

Tablo 5. Penil karsinomun evreye göre lokal tedavisi

Primer tümör	Mümkün olduğunca organ koruyucu tedavi kullanın
Tis	Fotodinamik kontrolü olan veya olmayan yüzeyel lezyonlar için 5-florourasil (5-FU) veya imiquimod ile topikal tedavi.
	Karbondioksit (CO_2) veya neodimyum:yttrium-alüminyum-garnet (Nd: YAG) lazer ile lazer ablasyonu.
	Glans yüzey yenileme.
Ta, T1a (G1, G2)	Sirkumsizyon ile geniş lokal eksizyon, sirkumsizyon ile CO_2 veya Nd:YAG lazer.
	CO_2 veya Nd:YAG lazer ile ablasyon.
	Glans yüzey yenileme.
	Rekonstrüksiyon ile glansektomi.
	Radyoterapi (<4 cm lezyonlarda).
T1b (G3) ve T2	Geniş lokal eksizyon + rekonstruksiyon.
	Sirkumsizyon ile glansektomi ve rekonstruksiyon.
	Radyoterapi (<4 cm çaplı lezyonlarda).
T3	Rekonstruksiyon ile parsiyel amputasyon veya <4 cm çaplı lezyonlarda radyoterapi.
T3 üretra invazyonu ile	Parsiyel penektomi veya total penektomi (perineal üretrostomi ile).
T4	Neoadjuvan kemoterapi, ardından cerrahi (cevap verenlerde) veya palyatif radyoterapi.
Lokal rekürrens	Küçük nükslerde penis koruyucu kurtarma cerrahisi veya parsiyel amputasyon.
	Geniş veya yüksek-evre nüks: parsiyel veya total amputasyon.

edilen tedavidir. Lokal ileri ve ülsere olgularda neoadjuvan kemoterapi (NAC) bir seçenek olabilir. Aksi takdirde, adjuvan kemoterapi veya palyatif radyoterapi düşünülebilir.

Organ koruyucu cerrahi sonrası lokal nüks: Korpus kavernozum invazyonu yoksa ikinci bir organ koruyucu prosedür uygulanabilir. Geniş veya yüksek evreli nükslerde parsiyel veya total amputasyon gereklidir. Total/subtotal amputasyon uygulanan hastalara total fallik rekonstrüksiyon önerilebilir.

Bölgesel lenf nodlarının tedavisi

İnguinal lenf nodları ve ardından pelvik lenf nodları, penisin bölgesel drenaj sistemini sağlar. Yüzeyel ve derin inguinal lenf nodları, etkilenen ilk bölgesel nod grubudur ve tek veya iki taraflı olabilir. Pelvik nodal hastalık, ipsilateral inguinal lenf nodu metastazı olmaksızın ortaya çıkmaz. Ayrıca, inguinalden kontralateral pelvise çapraz metastatik yayılım hiç rapor edilmemiştir. Pelvik nodlardan retroperitoneal nodlara (para-aortik, para-kaval) lenfatik yayılım, sistemik metastatik hastalık olarak sınıflandırılır.

Bölgesel lenf nodların tedavisi, hastanın sağkalımı için belirleyicidir. Bölgesel lenf nodlarına sınırlı hastalıkta kür sağlanabilir. Radikal lenfadenektomi, tercih edilen tedavidir. Cerrahi ve kemoterapiyi kombine eden multimodal tedavi sıklıkla endikedir.

Bölgesel lenf nodlarının tedavisi, klinik inguinal lenf nodu durumuna bağlıdır. Üç olası senaryo vardır. İlk olarak, klinik lenf nodları palpasyonda normal görünür ve genişlememiştir. İkincisinde inguinal lenf nodları tek veya çift taraflı olarak palpe edilebilir şekilde genişlemiştir. Üçüncüsünde ise büyük ölçüde genişlemiş ve bazen ülsere olmuş tek veya çift taraflı inguinal lenf nodları vardır.

Klinik olarak nod negatif hastalarda (cN0), mikro-metastatik hastalık vakaların %25 kadarında ortaya çıkar ve hiçbir görüntüleme tekniği mikro-metastatik hastalığı güvenilir bir şekilde saptayamadığı veya dışlayamadığı için invaziv lenf nodu evrelemesi gereklidir. Klinik olarak pozitif lenf nodlarında (cN1/cN2), metastatik hastalık olasılığı yüksektir ve histolojik lenf nod cerrahisi gereklidir. Genişlemiş fikse inguinal lenf nodları (cN3), (neoadjuvan) kemoterapi ve cerrahi ile multimodal tedavi gerektirir. Sadece bir nodda mevcut olsa bile, lenf nod metastazında kapsüler penetrasyon/ekstra nodal ekstensiyon yüksek progresyon riski taşır ve multimodal tedavi gerektiren pN3 olarak sınıflandırılır.

Klinik olarak normal inguinal lenf nodları olan hastaların tedavisi (cN0): Mikro-metastatik inguinal lenf nodu hastalığı için risk sınıflandırması, evre, grade ve primer tümörde lenfovasküler invazyonun varlığına/yokluğuna bağlıdır. pTa/pTis tümörler ve düşük dereceli olanlar nispeten düşük lenfatik yayılma riskine sahiptir. İyi diferansiye G1 pT1 tümörleri düşük risk, pT1G2 orta risk ve pT1G3 ve tüm yüksek evreli tümörler lenfatik yayılma için yüksek riskli olarak kabul edilir.

Bu hastalar için üç tedavi stratejisi mümkündür: izlem, invazif nodal evreleme veya radikal lenfadenektomi. Klinik olarak nod negatif hastalarda uygulanan erken inguinal lenfadenektomi, bölgesel nodal rekürrensde uygulanan lenfadenektomiye göre uzun vadeli sağkalım açısından daha üstündür.

İzlem: Bölgesel lenf nodlarının izlemi, mevcut mikro metastatik hastalıktan daha sonra ortaya çıkabilecek bölgesel nüks riskini taşır. Hasta sağkalımı, erken lenfadenektomi ile %90'ın üzerindedir. Bölgesel rekürrenste lenfadenektomi ile sağkalım ise %40'ın altındadır. İzlem düşünen hastalar bu risk hakkında bilgilendirilmelidir. İzlem, yalnızca pTis/pTa tümörleri olanlarda ve uygun uyarılarla düşük riskli G1 pT1 tümörleri olan hastalarda önerilir. İzlem için hasta uyumu gereklidir.

İnvaziv nodal evreleme: Hiçbir görüntüleme tekniği mikro-metastatik hastalığı saptayamadığından, orta ve yüksek riskli pT1 tümörlerinin yanı sıra T2-T4 tümörlerinde invaziv lenf nodu evrelemesi önerilir. Ayrıca ince iğne aspirasyon sitolojisi mikro metastatik hastalığı güvenilir bir şekilde dışlamaz ve önerilmez. İnvaziv nodal evreleme, dinamik sentinel nod biyopsisi (DSNB) veya modifiye inguinal lenfadenektomi (mILND) ile yapılabilir, her ikisi de standart tekniklerdir. Modifiye ILND ile medial yüzeyel inguinal lenf nodları ve santral bölgeden olanlar bilateral olarak çıkarılır ve daha büyük safen ven el değmeden bırakır.

Her iki invaziv lenf nodu evreleme yöntemi de mikro metastatik hastalığı kaçırarak bölgesel nükse neden olabilir. Lenf nodu metastazı bulunursa ipsilateral radikal inguinal lenfadenektomi endikedir.

Palpabl inguinal nodları olan hastaların tedavisi (cN1/cN2): Tek veya iki taraflı palpe edilebilen inguinal lenf nodlarında (cN1/cN2), metastatik lenf nodu hastalığı olasılığı yüksektir. Bunların inflamatuvar olabileceği ve ilk önce antibiyotik tedavisinin kullanılması gerektiği düşüncesi, küratif tedaviyi geciktirdiği için temelsiz ve tehlikelidir.

Palpe edilebilen genişlemiş inguinal lenf nodları cerrahi olarak çıkarılmalı, patolojik olarak değerlendirilmeli (frozen kesit ile) ve pozitifse radikal inguinal lenfadenektomi yapılmalıdır. Klinik olarak şüpheli vakalarda, USG kılavuzluğunda ince iğne aspirasyon sitolojisi bir seçenektir.

Bu gibi durumlarda, BT veya MRG pelvik nodal durum hakkında evreleme bilgisi sağlayabilir ve 18F-FDGPET/BT ek metastazları belirleyebilir. Dinamik sentinel-nod biyopsisi palpabl genişlemiş lenf nodları olan hastalarda endike değildir.

Radikal inguinal lenfadenektomi: Radikal inguinal lenfadenektomi, bacaklardan ve skrotumdan lenf drenajının bozulması nedeniyle önemli bir morbidite taşır. Terapötik radikal inguinal lenfadenektomi hayat kurtarabilir ve ilişkili morbidite korkusu nedeniyle yeterince kullanımından çekinilmemelidir. İnguinal lenfadenektomi için minimal invaziv cerrahiler (laparoskopik, robot yardımlı) teknik olarak uygulanabilir ve küçük serilerde, lenfosel oranı dışında postoperatif morbiditeyi önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir.

Pelvik lenfadenektomi: Bir tarafta iki veya daha fazla inguinal lenf nodu metastazı ve/veya ekstrakapsüler lenf nodu ekstensiyonu olan hastalara ipsilateral pelvik lenfadenektomi uygulanması gerekir. Pozitif pelvik nodlar, sadece inguinal nodal metastaza göre daha kötü prognoza sahiptir (beş yıllık kansere özgü sağkalım %71.0'a karşı %33.2). Pelvik lenfadenektomi, inguinal lenfadenektomi ile aynı anda veya sekonder bir

prosedür olarak yapılabilir. Bilateral pelvik diseksiyon endike ise, orta hat suprapubik ekstraperitoneal kesi ile yapılabilir. Bu prosedürler endike ise gereksiz gecikmelerden kaçınmak önemlidir.

Adjuvan tedavi: pN2/pN3 hastalığı olan hastalarda, lenfadenektomi sonrası adjuvan kemoterapi önerilir. Radikal lenf nodu cerrahisi sonrası adjuvan kemoterapi alan nod pozitif hastaların, almayanlara göre uzun dönem hastalıksız sağkalım avantajı olduğu gösterilmiştir. Adjuvan radyoterapi, inguinal lenfadenektomi sonrası kullanılmış olmasına rağmen, kesin hasta yararı gösteren hiçbir veri yoktur ve klinik çalışmaların dışında uygulanmamalıdır.

Fikse inguinal nodları olan hastaların tedavisi (cN3): Geniş ve iri, bazen ülsere, inguinal lenf nodları olan hastalarda pelvik nodlar ve sistemik hastalık için toraks ve abdominopelvik BT ile evreleme gereklidir. Klinik olarak kesin vakalarda biyopsi ile histolojik doğrulama gerekli değildir.

Bu hastaların prognozu kötüdür. Cevap verenlerde neoadjuvan kemoterapi ve ardından radikal lenfadenektomi ile multimodal tedavi önerilmektedir. Neoadjuvan kemoterapiye yanıt veren vakaların, kemoterapi sonrası cerrahi ile %37'sinde uzun vadeli sağkalıma ulaştığı bildirilmiştir.

Lenf nodu rekürrensinin tedavisi: Bölgesel rekürrens gösteren hastalar, primer cN1/cN2 hastalığı olan hastalarla aynı şekilde tedavi edilmelidir. Bununla birlikte, DSNB veya modifiye inguinal lenfadenektomiden sonra bölgesel lenf nodu rekürrensi olan hastalar, zaten düzensiz inguinal lenfatik drenajına sahiptir ve düzensiz metastatik progresyon riskleri yüksektir. Radikal inguinal lenfadenektomi sonrası inguinal nodal nüks olanlarda beş yıllık kansere özgü sağkalım oranı %16'dır.

Bu tür durumlarda en iyi tedavi için hiçbir kanıt yoktur. Neoadjuvan ve/veya radikal lenf nodu cerrahisinden sonra adjuvan kemoterapi ile multimodal tedavi önerilir.

Tablo 6. Nod metastazlarının tedavisi

Bölgesel lenf nodları	Penis kanserinin tedavisinde bölgesel lenf nodlarının tedavisi esastır
Palpabl inguinal nodlar yok (cN0)	Tis, Ta G1, T1G1: izlem.
	> T1G2: bilateral modifiye inguinal lenfadenektomi veya dinamik sentinel nod biyopsisi ile invaziv lenf nodu evrelemesi.
Palpabl inguinal nodlar (cN1/cN2)	Radikal inguinal lenfadenektomi.
Fikse inguinal lenf nodları (cN3)	Yanıt verenlerde neoadjuvan kemoterapi ve ardından radikal inguinal lenfadenektomi.
Pelvik lenf nodları	Bir tarafta iki veya daha fazla inguinal nod tutulmuşsa (pN2) veya ekstrakapsüler nodal metastaz (pN3) bildirilmişse ipsilateral pelvik lenfadenektomi.
Adjuvan kemoterapi	Radikal lenfadenektomi sonrası pN2/pN3 hastalarında.
Radyoterapi	Palyatif kullanımı hariç nodal hastalık için önerilmez.

Lenf nodu hastalığında radyoterapinin rolü: Bazı kurumlarda inguinal lenf bezlerinin tedavisi için radyoterapi kullanılmaktadır. Ancak bu kanıta dayalı değildir. Penis kanserinde nadir bulunan prospektif çalışmalardan birinde, inguinal radikal lenfadenektominin lenf nodu pozitif penis kanseri hastalarında inguinal radyoterapiden üstün olduğu bulunmuştur. Radikal inguinal lenfadenektomi sonrası adjuvan radyoterapinin onkolojik sonucu iyileştirdiğine dair hiçbir kanıt yoktur.

Bu pozitif kanıt eksikliği nedeniyle, penis kanserinde lenf nodu hastalığının tedavisinde kontrollü çalışmaların dışında radyoterapi önerilemez. CN0 hastalığı için profilaktik radyoterapi endike değildir. İlerlemiş lenf nodu hastalığı için radyoterapi palyatif bir seçenek olmaya devam etmektedir.

Kemoterapi

Nod pozitif hastalarda radikal inguinal lenfadenektomi sonrası adjuvan kemoterapi: Multimodal tedavi hasta sonuçlarını iyileştirebilir. Nod pozitif hastalarda radikal lenfadenektomi sonrası adjuvan kemoterapi olarak 12 haftalık vinkristin, bleomisin ve metotreksat (VBM) veya üç kür sisplatin ve 5-FU veya üç ile dört siklus sisplatin, 5-FU artı paklitaksel veya dosetaksel (TPF) tedavileri kullanılmıştır. Özellikle üçlü kombinasyon kemoterapisi uygulanabilir olduğunda ve küratif amaç varsa, adjuvan kemoterapinin kullanılması önerilir. Evre pN1 hastalarında adjuvan kemoterapiye ilişkin veri yoktur. Bu nedenle pN1 hastalarda adjuvan kemoterapi sadece klinik çalışmalarda önerilmektedir.

Fikse veya nükseden inguinal nodu olan hastalarda neoadjuvan kemoterapi: İri inguinal lenf nodu genişlemesi (cN3), ekstensif lenfatik metastatik hastalığı gösterir. Primer lenf nodu cerrahisi, komplet cerrahi rezeksiyon olası olmadığından ve sadece birkaç hasta cerrahiden fayda göreceğinden genellikle tavsiye edilmez. İnguinal lenf nodu cerrahisi öncesi NAC ile ilgili sınırlı veri mevcuttur. Bununla birlikte, NAC sistemik hastalığın erken tedavisine ve inguinal lenf nodu metastazlarının küçültülmesine izin verir. Cevap veren hastalarda, iyi bir klinik iyileşme ile komplet cerrahi tedavi mümkündür.

Penil SCC ile baş ve boyun SCC arasındaki varsayımsal benzerlikler, taksanlar da dahil olmak üzere baş ve boyun SCC'sinde etkili kemoterapi rejimlerinin penis kanserinde değerlendirilmesine yol açmıştır. Neoadjuvan ve adjuvan olarak sisplatin ve 5-FU artı bir taksan kombinasyonu kullanılmıştır. Neoadjuvan tedavi gören 28 hastada %44'lük genel bir objektif yanıt oranı bildirilmiştir, %14 hastada ise patolojik olarak komplet remisyon elde edilmiştir.

Genel olarak veriler fikse, anrezeketabl nodal hastalığı olan hastalarda sisplatin ve taksan bazlı üçlü kombinasyon kullanılarak neoadjuvan kemoterapinin kullanılması önerisini desteklemektedir.

Penis kanserinde lenf nodu cerrahisi ile birlikte radyokemoterapinin potansiyel faydasına ilişkin neredeyse hiçbir veri yoktur. Bu nedenle sadece kontrollü klinik çalışmalarda kullanılmalıdır.

İlerlemiş ve nükseden hastalıkta palyatif kemoterapi: İleri penil SCC'si olan 140 has-

tayı içeren bir retrospektif çalışmada, visseral metastazların ve > 1 ECOG performans durumunun bağımsız prognostik faktörler olduğunu ve sisplatin bazlı rejimlerin, prognostik faktörlere göre ayarlama yapıldıktan sonra sisplatin bazlı olmayan rejimlerden daha iyi sonuçlara sahip olduğunu bildirilmiştir. Taksanların penis kanseri kemoterapisine dahil edilmesi ile kullanılan rejimlerin aktivitesi ve etkinliği artmıştır. Penis kanserinde ikinci basamak kemoterapi ile ilgili neredeyse hiç veri yoktur. Anekdotal olarak, ikinci basamakta gemsitabin ile sisplatinin bir yararı gözlenmiştir.

İntra-arteriel kemoterapi: Lokal olarak ileri vakalarda intra-aortik uygulanan intraarteriyel kemoterapi, özellikle sisplatin ve gemsitabin olmak üzere küçük vaka serilerinde denenmiştir. Sınırlı bir klinik yanıtın dışında, sonuçlar önemli ölçüde iyi değildir.

Hedefe yönelik tedavi: Hedefe yönelik ilaçlar ikinci basamak tedavi olarak kullanılmıştır ve refrakter vakalarda tek ajan tedavisi olarak düşünülebilir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) penil SCC'de eksprese edildiğinden ve baş ve boyun SCC'si ile benzerlikler olduğu varsayıldığından anti-EGFR hedefli monoterapi denenmiştir.

TAKİP

Başarılı bir şekilde tedavi edilen lokal rekürrenste, uzun dönemde sağkalımda anlamlı bir azalma olmaz. Bu nedenle rekürrensin erken saptanması küratif tedavi olasılığını arttırır. Aksine, inguinal lenf nodlarına yayılan hastalık uzun süreli hastalığa özgü sağkalım oranını büyük ölçüde azaltır. Takip, ayrıca tedaviye bağlı komplikasyonların tespiti ve tedavisinde de önemlidir.

Lokal veya bölgesel nodal rekürrensler genellikle primer tedaviden sonraki iki yıl içinde ortaya çıkar. Beş yıldan sonraki tüm rekürrensler ya lokaldir ya da yeni primer lezyonlardır. Bu durum, ilk iki yıl boyunca yoğun bir takip rejimini ve sonrasında toplam en az beş yıl boyunca ise daha az yoğun bir takibi destekler. Nadir de olsa, geç lokal rekürrens meydana gelebilir ve yaşamı tehdit eden metastazlar beş yıldan sonra çok nadirdir. Güvenilir bir şekilde düzenli olarak kendi kendini muayene edecek motive hastalarda beş yıldan sonra takip yapılmayabilir.

Negatif inguinal nodlu hastalarda lokal tedaviden sonrasındaki takip, lokal ve/veya bölgesel nüks için penis ve kasıkların fiziksel muayenesini içermelidir. Ek görüntülemenin kanıtlanmış bir faydası yoktur. Takip aynı zamanda primer tedavi yöntemine de bağlıdır. Lazer ablasyonu veya topikal kemoterapiyi takiben hastalıksız durumu doğrulamak için glanstan histoloji alınmalıdır.

İnguinal nodal metastazlar için potansiyel olarak küratif tedaviden sonra, sistemik hastalığın tespiti için BT veya MRG görüntülemesi ilk iki yıl boyunca üç aylık aralıklarla yapılmalıdır.

Primer tümörün rekürrensi: Lokal rekürrens, tüm lokal organ koruyucu tedavi türlerinde daha olasıdır, ancak bölgesel lenf nodu rekürrensinin aksine kansere özgü sağkalım oranını etkilemez. Penis koruyucu modalitelerle tedavi edilen hastaların yaklaşık %27'sinde ilk iki yıl içinde lokal rekürrens

meydana gelebildiği bildirilmiştir. Parsiyel penektomi sonrası, lokal rekürrens riski yaklaşık %4-5'tir. Lokal rekürrens, hastanın kendisi veya doktoru tarafından fizik muayene ile kolayca tespit edilir.

Bölgesel rekürrens: Bölgesel rekürrenslerin çoğu, izlem veya invaziv nodal evreleme kullanılıp kullanılmadığına bakılmaksızın, tedaviden sonraki ilk iki yıl içinde ortaya çıkar. Nadir de olsa, bölgesel rekürrens tedaviden sonra iki yıldan geç ortaya çıkabilir. Bu nedenle bu hastalarda takibe devam edilmesi tavsiye edilir. En yüksek bölgesel nüks oranı (%9) izlem ile yönetilen hastalarda görülürken, en düşük oran (%2.3) modifiye inguinal lenfadenektomi veya DSNB ile invazif nodal evreleme yapılan ve lenf nodları negatif olan hastalarda görülmektedir.

Şüpheli vakalarda USG ve ince iğne aspirasyon sitolojisinin (İİAS) kullanılması bölgesel rekürrensin erken tespit oranını artırmıştır. İnguinal nodların takibi için rutin BT veya MRG kullanımını destekleyecek veri yoktur.

Lenf nodu metastazları nedeniyle cerrahi uygulanmış ve adjuvan tedavi almamış hastalarda bölgesel nüks riski artmıştır (%19).

Yaşam kalitesi

Penis kanseri tedavisinden sonra uzun süreli sağkalımı olan hastalarda, cinsel işlev bozukluğu, işeme sorunları ve kozmetik penis görünümü hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Bununla birlikte, penis kanseri tedavisi sonrası cinsel işlev ve yaşam kalitesi hakkında çok az veri vardır. Özellikle, yaşam kalitesi sonuçlarını değerlendirmek için kullanılan psikometrik araçların heterojenitesi mevcuttur ve penis kanseri için hastalığa özgü hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütlerini geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Chaux A, Netto GJ, Rodríguez IM, Barreto JE, Oertell J, Ocampos S, et al. Epidemiologic profile, sexual history, pathologic features, and human papillomavirus status of 103 patients with penile carcinoma. World J Urol. 2013; 31: 861-7.
2. Pettaway CA, Crook JM, Pagliaro LC. Tumors of the Penis. Campbell-Walsh-Wein Urology, Twelfth Edition, 2021; 79: p.1742-1775.e8
3. Barnholtz-Sloan JS, Maldonado JL, Pow-sang J, Giuliano AR. Incidence trends in primary malignant penile cancer. Urol Oncol. 2007; 25(5): 361-7.
4. Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. BMC Cancer. 2012; 12: 30.
5. Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, Smith JS. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. Cancer Causes Control. 2009; 20(4): 449-57.
6. Hakenberg OW, Compérat E, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N. EAU Guidelines on Penil Cancer. European Association of Urology, 2021.
7. Tsen HF, Morgenstern H, Mack T, Peters RK. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). Cancer Causes Control. 2001; 12(3): 267-77.
8. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012; 26 Suppl 3: 22-31.
9. Koifman L, Vides AJ, Koifman N, Carvalho JP, Ornellas AA. Epidemiological aspects of penile cancer in Rio de Janeiro: evaluation of 230 cases. Int Braz J Urol. 2011; 37(2): 231-43.
10. Cubilla AL. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. World J Urol. 2009; 27(2): 169-77.
11. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. Eur Urol. 2018; 73(4): 560-69.
12. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edn. 2016.

13. Hanchanale V, Yeo L, Subedi N, Smith J, Wah T, Harnden P, et al. The accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) in predicting the invasion of the tunica albuginea and the urethra during the primary staging of penile cancer. BJU Int. 2016; 117(3): 439-43.

14. Bozzini G, Provenzano M, Romero Otero J, Margreiter M, Garcia Cruz E, Osmolorskij B, et al. Role of Penile Doppler US in the Preoperative Assessment of Penile Squamous Cell Carcinoma Patients: Results From a Large Prospective Multicenter European Study. Urology. 2016; 90: 131-5.

15. Graafland NM, Lam W, Leijte JA, Yap T, Gallee MP, Corbishley C, 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; 58(5): 742-7.

16. Souillac I, Rigaud J, Ansquer C, Marconnet L, Bouchot O. 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; 187(2): 493-7.

17. Leijte JA, Kirrander P, Antonini N, Windahl T, Horenblas S. 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(1): 161-8.

18. Manjunath A, Brenton T, Wylie S, Corbishley CM, Watkin NA. Topical Therapy for non-invasive penile cancer (Tis)-updated results and toxicity. Transl Androl Urol. 2017; 6(5): 803-808.

19. Philippou P, Shabbir M, Malone P, Nigam R, Muneer A, Ralph DJ, et al. Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control. J Urol. 2012; 188(3): 803-8.

20. Veeratterapillay R, Teo L, Asterling S, Greene D. Oncologic Outcomes of Penile Cancer Treatment at a UK Supraregional Center. Urology. 2015; 85(5): 1097-1103.

21. Ornellas AA, Kinchin EW, Nóbrega BL, Wisnescky A, Koifman N, 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.

22. Lughezzani G, Catanzaro M, Torelli T, Piva L, Biasoni D, Stagni S, et al. The relationship between characteristics of inguinal lymph nodes and pelvic lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma: a single institution experience. J Urol. 2014; 191(4): 977-82.

23. Leijte JA, Kerst JM, Bais E, Antonini N, Horenblas S. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. Eur Urol. 2007; 52(2): 488-94.

24. Djajadiningrat RS, van Werkhoven E, Meinhardt W, van Rhijn BW, Bex A, van der Poel HG, et al. Penile sparing surgery for penile cancer-does it affect survival? J Urol. 2014; 192(1): 120-5.

Pediatrik Ürolojik Tümörler

Alper BİTKİN

64 Bölüm

Çocukluk çağı malign tümörler tüm kanserlerin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır. Böbrek, mesane, prostat, testis ve adrenal tümörler gibi ürolojik maligniteler yetişkinlerde sık görülmesine rağmen çocuklarda nispeten daha nadir görülmektedir. Bu tümörlerin pediatrik yaşta doğal seyri ve tedavisi yetişkinlerden farklıdır. Tanı, tedavi ve takip protokollerindeki gelişmelere paralel olarak çocuklarda ürolojik tümörlerin klinik değerlendirme ve tedavisinde her yıl ilerlemeler kaydedilmektedir. Son yıllarda çocukluk çağı kanser mortalitesi %50'nin altına düşmüştür. Kanser tedavisinin yan etkileri tedaviden aylar veya yıllar sonra devam edebileceğinden veya gelişebileceğinden, pediatrik ürolojik tümörler yakın izlem gerektirir. Bu bölümde çocukluk çağında en sık görülen ürolojik malignitelerden Wilms' tümörü, nöroblastoma, rabdomyosarkoma ve testis tümörlerinden bahsedilecektir.

WILMS' TÜMÖRÜ (NEFROBLASTOMA)

Epidemiyoloji

Wilms' tümörü çocuklarda en sık görülen primer böbrek tümörü olup, çocukluk çağı kanserlerinin %5'ini oluşturmaktadır. Hastaların %75'inden fazlası 1-5 yıl arasında tanı almaktadır. Cerrahi ve anestezi prosedürlerinin ilerlemesi, kemoterapi ve radyoterapideki gelişmelere bağlı olarak 5 yıllık sağ kalım oranları %90'ın üzerindedir. Wilms' tümörü insidansı bölgelere ve etnik kökene göre farklılıklar göstermektedir. Afro-Amerikan çocuklarda insidans en yüksek iken, Asya kökenli çocuklar en düşük insidansa sahiptirler. Wilms' tümörlü hastaların çoğunda soliter böbrek tümörü bulunmaktadır. Hastaların %5-13'ünde bilateral böbrek tümörü, %10'unda ise tek böbrekte multifokal tümör vardır. Wilms' tümörü sporadik bir tümör olmasına rağmen bazı sendromların da bir parçası olabilmektedir. Bu sendromlar; WAGR sendromu (Wilms' tümörü, aniridi, genitoüriner anomaliler, zeka geriliği), Denys-Drash sendromu (nefropati, ilerleyici renal yetmezlik, erkek psödohermafroditizmi, Wilms' tümörü), Beckwith-Wiedemann sendromu (makrozomi, visseromegali, makroglossi, hemihipertrofi, omfalosel, pankreas büyümesi, Wilms' tümörü), Sotos sendromu, Perlman sendromu, Trisomy 18 (Edward sendromu), Frasier sendromu, Bloom sendromu, Li-Fraumeni

sendromu ve Simpson-Golabi-Behmel sendromudur. Ailesel olgular Wilms' tümörlü hastalarının %1-2'sinde görülür ve yatkınlık sendromları ile ilişkisi yoktur.

Etiyoloji

Wilms' tümörünün nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, tübül ve glomerüllerin oluştuğu metanefrik blastemin anormal gelişimine bağlı oluştuğu düşünülmektedir. Wilms' tümörü gelişiminde 11p13 (WT1) ve 11p15 (WT2), p53, FWT1 ve FWT2 genlerindeki mutasyonun rol oynadığı bilinmektedir. Wilms' tümörü ile ilişkili diğer genler arasında TP53 ve MYNC bulunur. TP53 ile ve 1p, 1q, 11p15 ve 16q kromozomlarında heterozigotluk kaybı daha kötü bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

Histopatoloji

Wilms' tümörleri genellikle iyi sınırlıdır ve sahip olduğu psödokapsülle böbrekten keskin bir şekilde ayrılmış soliter, yuvarlak, multinodüler kitleler şeklinde görülebilirler. Wilms' tümörü histolojik olarak kabaca iyi histolojili ve kötü histolojili olarak ikiye ayrılır.

İyi Histoloji: Hastaların %90'ında genellikle iyi prognoza sahip bu histoloji bulunmaktadır. Wilms' tümörünün klasik histolojik özellikleri, blastemal, epitelyal ve stromal hücreleri içerir. En karakteristik patern, bu üç kompanentin olduğu trifazik paterndir. Bununla birlikte, bifazik ve monofazik paternler de mevcuttur.

Blastemal hücreler (undiferensiye hücreler) en farklılaşmamış, agresif ve invaziv bileşendir. İleri evrede bulunur ancak kemoterapiye cevap verir. Epitelyal hücreleri (glomerül ve tübüller) baskın olanlar genellikle düşük agresif tümörlerdir. Ancak sıklıkla kemoterapiye zayıf yanıt verirler. Stromal hücreler düz kas, iğ hücreleri, iskelet kası, yağ dokusu, kıkırdak, kemik, ganglion hücreleri ve heterolog stromal diferensiyasyon ile nöroglial dokuyu içerebilir.

İyi histolojili hastalarda bile 1p ve 16q lokuslarında heterozigotluk kaybı kötü prognoza neden olmaktadır. Bu nedenle Wilms' tümör dokusu mevcut olduğunda 1p ve 16q delesyonları için sitogenetik kontrol yapılmalıdır.

Kötü Histoloji: Bu grup yüksek derecelerde anaplazi gösteren tümörlerdir. Anaplazi, komşu hücrelerden daha büyük ve düzensiz mitotik aktivitelere sahip hiperkromatik, pleomorfik çekirdekler olarak tanımlanır. İyi histolojili tümörlerle karşılaştırıldığında daha kötü bir prognoz ve sağ kalım ile ilişkilidir. Anaplazi görülmesi kemoterapiye yanıtın kötü olacağını gösterir.

Klinik

Wilms' tümörü genellikle çocukların çoğunda asemptomatik karın kitlesi olarak ortaya çıkar. En sık görülen semptom karın ağrısıdır (%30-40). Bunu sırasıyla hipertansiyon (%25) ve hematüri (%12-25) takip eder. Nadiren ateş, anemi, hematüri, varikosel ve akciğer metastazı varlığında respiratuar bulgular görülebilir. Fizik muayenede aniridi, hemihipertrofi ve genitoüriner anomaliler gibi Wilms' tümörü sendromları ile ilişkili bulguları da değerlendirmek gerekir.

Tanı ve Görüntüleme

Laboratuvar değerlendirmesi; anemi araştırılması için tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kan biyokimyası, koagülasyon parametreleri, idrar analizini içermelidir. Ayrıca 1p ve 16q delesyonu aramak için sitogenetik çalışmalar yapılabilir.

Wilms' tümörü tanısında yapılacak ilk görüntüleme yöntemi, radyasyon riski olmaması ve sedasyon gerektirmemesi sebebiyle renal ultrasonografidir (USG). USG tümörün boyutunu, çevre doku ile ilişkisini, karşı taraf böbreği ve karaciğeri değerlendirir. Doppler USG kullanımı renal vene veya inferior vena kavaya tümör yayılımını gösterebilir.

Renal kitlenin yapısını ve yayılımını daha iyi değerlendirmek için USG'den sonra abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans (MR) önerilir. Abdominal BT ve MR'ın Wilms' tümörünün ilk değerlendirmesinde eşdeğer olduğu gösterilmiştir. Kitlenin pelvise uzanımı varsa pelvik BT veya MR da yapılabilir.

Abdominal ve pelvisin BT veya MR görüntülemesinde kontrast tutulumu, tümör hacmi, tümör rüptürü kanıtı, tümör trombüsünün renal vene veya inferior vena kavaya yayılımı mutlaka değerlendirilmelidir.

En yaygın metastaz bölgesi akciğerlerdir. Bu nedenle toraks BT önerilir. Abdomen için BT ve MR eşdeğer iken, akciğer metastazlarının değerlendirilmesinde toraks BT, toraks MR'dan daha üstündür.

Evreleme

Wilms' tümörü tanı ve tedavi protokollerine yön veren başlıca 2 çalışma grubu vardır. COG (Children's Oncology Group)/NWTS (National Wilms Tumor Study) ve SIOP (Société Internationaled'Oncologie Pédiatrique). Bu çalışma grupları 2 farklı evrelendirme sistemi geliştirmiştir. NWTS/COG evrelendirme sistemi ve SIOP evrelendirme sistemi (Tablo-1). NWTS/COG evrelendirme sistemine göre kemoterapiden önce cerrahi uygulanmaktadır. SIOP evrelendirme sisteminde ise cerrahi öncesi kemoterapi uygulanmaktadır.

Tedavi

Wilms' tümörlerinin tedavisi çocuk üroloğu, çocuk cerrahı, pediatrik radyasyon onkoloğu ve pediatrik medikal onkoloğun yer aldığı multidisipliner bir ekip tarafından, tümör evresi ve histolojisine göre uyarlanır. Kemoterapi, cerrahi ve bazen radyoterapinin bir kombinasyonunu içerir.

Wilms' tümörü tedavisinde iki grubun tedavi yaklaşımı farklıdır. NWTSG/COG çalışma grubunun yaklaşımına göre tek taraflı Wilms' tümöründe ilk tedavi olarak cerrahi rezeksiyon önerilir. Çünkü neoadjuvan kemoterapi sonrası evreleme eksikliği, benign bir hastalığın kemoterapi ile tedavisi veya uygun olmayan bir kemoterapi protokolü ile farklı bir malign tümörün tedavisine başlanması, tedavi esnasından tümörün büyümesi ve rüptürü gibi durumlar görülebilir. Ameliyat öncesi kemoterapi sadece tümör trombüsü hepatik ven seviyesinin üzerine çıkan, çevre dokulara invazyonu olan büyük tümörlerde, bilateral tümörlerde, yaygın metastatik hastalıkta ve nefrektomi yapılırken tümör ekilme veya eksik rezeksiyon riski olan durumlarda önerilmektedir.

SIOP çalışma grubu ise tümör boyutunu küçültmesi ve intraoperatif kanama riskini

Tablo 1. NWTSG/COG ve SIOP Çalışma Gruplarına Göre Wilms Tümör Evrelemesi

	NWTSG/COG	SIOP
Evre 1	Böbreğe sınırlı ve tamamen rezeke edilmiş tümör. Böbrek kapsülü sağlam, renal sinüse yayılım yok, cerrahi sınırlar intaktır.	Böbreğe sınırlı ve tamamen rezeke edilmiş tümör. Pelvik sistemi tutmamış, invaziv tümör. Renal sinüs damarlarına uzanım yok, cerrahi sınırlar intakttır.
Evre 2	Kapsülün dışına uzanım var ancak tamamen rezeke edilmiş tümör. Cerrahi sınırlar intakttır. Renal sinüs yayılımı, ekstrarenal damarlarda tümör varlığı mevcut. Not: Tümör biyopsisi de dahil olmak üzere flankla sınırlı rüptür artık evre 3'e dahil edilmiştir.	Kapsülün dışına uzanım var ancak tamamen rezeke edilmiş tümör, renal sinüs yayılımı, komşu organlar veya vena kavaya infiltrasyon var, cerrahi sınırlar intakttır.
Evre 3	Tamamen rezeke edilememiş tümör. Lenf nodu tutulumu, pozitif cerrahi sınır, tümör ekimi ve peritoneal implantasyonlar veya preoperatif kemoterapi uygulanmış, Hematojen olmayan batına sınırlı tümör. Not: Vena kava içindeki primer tümörün torasik vena kava ve kalbe yayılması, karın dışında olsa bile Evre 4 yerine Evre 3 olarak kabul edilir.	Tamamen rezeke edilememiş abdomenle sınırlı tümör. Lenf nodu tutulumu, pozitif cerrahi sınır, tümör ekimi ve peritoneal penetrasyon / implantasyonlar var. Damarlar veya üreter sınırında tümör trombüsü mevcut, preoperatif kemoterapi uygulanmış.
Evre 4	Akciğer, karaciğer, kemik veya beyine hematojen metastaz veya bölgesel olmayan lenf tutulumu	Akciğer, karaciğer, kemik veya beyine hematojen metastaz, abdomen / pelvis dışı lenf nodu metastazı
Evre 5	Bilateral tümör varlığı	Bilateral tümör varlığı

COG: Children's Oncology Group, NWTS: National Wilms Tumor Study) SIOP: Société Internationaled'Oncologie Pédiatrique

azaltması, ayrıca fibröz bir psödokapsül oluşumuna yol açarak kitlenin cerrahi olarak çıkarılmasını kolaylaştırıp bu sayede ameliyat sırasında ekilme riskini azaltması nedeniyle ilk tedavi yaklaşımı olarak kemoterapiyi önermektedir. Sadece 6 aylıktan küçük çocuklarda konjenital mezoblastik nefroma, daha sık görüldüğü ve tedavisi için kemoterapi gerektirmediği için kemoterapi öncesi cerrahi önerilmektedir. Farklı stratejilere rağmen her iki grubun tedavisinin sağ kalım başarısı %90'ın üzerindedir.

Cerrahi: Tek taraflı bir Wilms' tümörü için mevcut standart cerrahi prosedür; ipsilateral lenf nodu örneklemesi ile transperitoneal radikal nefroüreterektomidir. Yeterli evreleme için tüm vakalarda perihiler ve periaortik veya perikaval lenf nodu örnekleri alınmalıdır.

Nefron koruyucu cerrahi SIOP-UMBRELLA protokolünde, küçük tümör hacmi (<300 ml) olan ve lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda gerekli böbrek fonksiyonu beklentisini içeren belirli koşullar altında, sendromik olmayan tek taraflı Wilms tümörleri için önerilmektedir.

Kemoterapi: Adjuvan kemoterapi, evre 1 hastalığı olan 2 yaşından küçük çocuklar, <550 g hacmi olan ve iyi histolojiye sahip tümörler hariç, nefrektomi sonrası tüm tümör

evreleri için önerilir. Her iki protokolde de kemoterapi, iyi histolojili evre 1 ve 2 tümörler için vinkristin ve aktinomisin D bazlıdır.

COG protokolüne göre iyi histolojiye sahip evre 3-4 tümörlerde vinkristin, aktinomisin D ve doksorubisin kullanılır. Anaplazili veya yüksek riskli tümörü olan evre 2,3 ve 4 hastalarda siklofosfamid, ifosfamid, karboplatin ve etoposid kemoterapisine ek olarak radyasyon tedavisinin verilmesi önerilmektedir.

SIOP-UMBRELLA protokolüne göre evre 2-3 orta riskli Wilms' tümörleri olan hastalarda tedavi seçimi doksorubisin içermeyen 27 haftalık vinkristin ve aktinomisin D'den oluşur. Büyük hacimli (≥500 ml) evre 2-3 non-stromal, non-epitelyal tümörü olan hastaların postoperatif tedavisine ise doksorubisin dahil edilmektedir.

Wilms' tümörlü hastaların yaklaşık %17'si tanı anında metastatiktir. En sık metastaz bölgesi akciğerlerdir. Her iki çalışma grubu bu evrede vinkristin, aktinomisin D ve doksorubisin rejimini önermektedir.

Evre 5 hastalık (bilateral tümörler) %5-7 oranında görülmektedir. Bu hastaları WAGR, Denys-Drash ve Beckwith-Wiedemann sendromları açısından değerlendirmek gerekmektedir. Benzer şekilde, erken başlangıçlı, multifokal ve tekrarlayan tümörleri olan çocuklarda da bu durum düşünülmelidir.

Bilateral Wilms' tümörlü hastalara hem COG hem de SIOP protokollerinde 6 ila 12 hafta boyunca vinkristin, aktinomisin D ve doksorubisin ile neoadjuvan kemoterapi ve ardından nefron koruyucu cerrahi önerilmektedir.

Radyoterapi: Evre 3 hastalar veya anaplastik histolojisi olan hastalar COG protokolüne göre lokal ışınlama alırlar. Evre 3 orta riskli tümörler için lenf düğümü tutulumu alanına takviye dozu, SIOP-UMBRELLA protokolünden çıkarılmıştır.

Tüm abdomen radyoterapisi, ameliyat öncesi veya ameliyat sırasında tümör rüptürü veya makroskopik periton birikintileri olan (görüntüleme veya ameliyat sırasında görülebilir) orta riskli veya yüksek riskli histolojiye sahip tümörler için endikedir.

Postoperatif 10. haftaya kadar tam yanıt vermeyen akciğer metastazları için pulmoner radyoterapi uygulanır. Akciğerde hastalık nüksü olan hastalarda ikinci basamak tedavi ile elde edilen kötü sonuç göz önüne alındığında, histolojiden bağımsız olarak birinci basamak tedavi sırasında akciğer ışınlaması almayan hastalar için tüm akciğer ışınlaması önerilir.

Prognoz

Genel 5 yıllık sağ kalım oranlarını %90'ın üzerindedir. Ancak tümör evresi, histolojisi, boyutu ve yaşa bağlı olarak sağ kalım oranları değişmektedir. 2 yaşından küçük, evre 1, iyi histolojiye sahip, <550 gr ağırlığındaki tümörlerde 5 yıllık genel sağ kalım oranı %98'in üzerindedir. Diffüz anaplazisi olan evre 2, 3 ve 4 olgularda sırasıyla 4 yıllık hastalıksız sağ kalım oranları %83, %65 ve %33'tür.

Takip

Wilms' tümörlü hastalar hem tümör rekürrensi hem de tedaviye bağlı komplikasyonlar (böbrek yetmezliği, kardiyovasküler toksisite, sekonder malignite) açısından yakın takip edilmelidir. Tedavi sonrası ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 2 yıl 6 ayda 1 ve daha sonra 2 yılda bir görüntüleme yapılmalıdır.

NÖROBLASTOM

Epidemiyoloji

Nöroblastom çocukluk çağında en sık görülen ekstrakraniyal solid tümördür. Lösemi ve beyin tümörlerinden sonra çocukluk çağının üçüncü en sık görülen neoplastik hastalığıdır. İnsidansı 15 yaşından küçük çocuklarda yılda 1 milyonda yaklaşık 10,54 vakadır. Hastaların %90'ı tanı anında 5 yaşından küçüktür ve tanı anındaki medyan yaş 19 aydır. Yaşamın ilk yılında nöroblastomun spontan gerilemesi yaygın görülmesine rağmen 15 yaşından küçük çocuklarda kansere bağlı ölümlerin %12'sinden sorumludur. İnsidansı siyah ırkta, beyaz ırka göre hafif düşüktür. Ancak Afrika-Amerikalı çocuklarda yüksek riskli hastalık görülme olasılığı daha fazladır.

Etiyopatogenez

Nöroblastomlar primordiyal nöral krest hücrelerinden köken alırlar. Sempatik sinir sisteminin bulunduğu herhangi bir yerden oluşma riski vardır. En sık görüldüğü lokalizasyon adrenal bez (%40) olup, bunu abdomen (%25), toraks (%15), boyun (%5) ve pelvik sempatik gangliyonlar (%5) izler. Etiyolojisinde maternal-fetal faktörler ve genetik faktörler bulunmaktadır. Gebelikte opioid grubu analjezik kullanımı, gestasyonel yaş, gestasyonel diyabet, folat eksikliği, toksinler ve enfeksiyonlar suçlanan etkenlerdir.

Nöroblastomların büyük çoğunluğu sporadik olup, olguların %1-2'sinde aile hikayesi mevcuttur. Ailesel olgularda tanı yaşı daha küçüktür (ortalama 9 ay) ve %20'sinde bilateral adrenal veya multifokal primer nöroblastom mevcuttur. Ailesel nöroblastomda, en sık ALK geninde mutasyon (%75) vardır. Nadiren de PHOX2B geninde mutasyon izlenmektedir. Tümör DNA'sında oluşan hiperdiploidi, olguların önemli bir kısmında olup, olumlu bir prognostik göstergedir. MYCN gen amplifikasyonu ise olumsuz prognoz göstergesidir.

1p, 11q ve 14q kromozomlarında lokalize delesyonlar hastaların yaklaşık yarısında tespit edilmiştir. 1p kromozomal delesyon en sık görülen tip olup, kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Nöroblastomlar, potansiyelleri değişken, diferensiyasyon derecesi farklı, matür ganglionöromadan daha az matür ganglionöroblastoma ve immatür nöroblastomaya kadar hücresel kümelenmelerin oluştuğu heterojen bir tümör grubudur.

Nöroblastomlu çocuklar, tanı anında klinik faktörler ve biyolojik belirteçlere göre alt gruplara ayrılırlar:

Düşük riskli veya orta riskli nöroblastom hastaları: Düşük riskli veya orta riskli olarak sınıflandırılan hastalar, %95'i aşan sağ kalım oranları ile olumlu bir prognoza sahiptir. Düşük riskli ve orta riskli nöroblastomlar genellikle 18 aydan küçük çocuklarda görülür. Bu tümörler genellikle tüm kromozom kazanımlarına sahiptir ve flow sitometrisi ile incelendiğinde hiperdiploiddir.

Yüksek riskli nöroblastom hastaları: Uzun süreli sağ kalım oranı %50'den az olan yüksek riskli nöroblastomlu hastalarda prognoz daha kötüdür. Yüksek riskli nöroblastom genellikle 18 aydan büyük çocuklarda görülür, sıklıkla kemiğe metastatiktir ve bu tümörlerde genellikle segmental kromozom anormallikleri (kazançlar veya kayıplar) ve/veya MYCN gen amplifikasyonu sap-

tanır. Flow sitometri ölçümü diploide veya tetraploide yakındır.

Klinik

Nöroblastomun en sık görülen belirti ve semptomlarına, tümör kitlesi ve metastazları neden olur. Abdominal kitle nöroblastomun en yaygın bulgusudur. Proptozis ve periorbital ekimoz (retrobulber metastaza bağlı, yüksek riskli hastalarda), abdominal distansiyon (masif karaciğer metastazına bağlı), kemik ağrısı (metastaza bağlı), pansitopeni (kemik iliği metastazı ile ilişkili), ateş, hipertansiyon ve anemi (metastazı olmayan hastalarda da bulunabilir), paralizi (nöral foramen invazyonu ve ekstradural olarak spinal kord basısına bağlı), sulu diyare (vazoaktif intestinal peptit salınımı nedeniyle, diyare nöroblastomun ilk semptomudur), Horner Sendromu (Stellat ganglion kaynaklı nöroblastoma bağlı gelişir. Miyozis, pitozis ve anhidroz ile karakterizedir), Opsoklonus/Myoklonus Sendromu, serebellar ataksi veya opsoklonus/myoklonus dahil paraneoplastik nörolojik bulgular nöroblastomlu çocuklarda nadir görülür. Opsoklonus/myoklonus sendromu, psikomotor gerilik dahil, yaygın ve kalıcı nörolojik ve kognitif bozukluklarla ilişkilidir. Subkutan deri nodülleri (infantlarda nöroblastomun subkutan metastazına bağlı üzerindeki deride mavimsi bir renk değişikliği oluşur) gibi belirti ve bulgular saptanabilir. Adolesanlarda nöroblastomun klinik görünümü, çocuklardaki klinik prezentasyona benzer. Bunun tek istisnası, adölesanlarda kemik iliği tutulumunun daha az görülmesi ve akciğer ya da beyin gibi olağandışı bölgelerde metastaz sıklığının daha yüksek olmasıdır.

Tanı

Nöroblastom vucütta birçok yerde gelişebildiği için diğer kitlelerden ayırıcı tanısının yapılması önem arz etmektedir. Nöroblastom tanısında idrar katekolamin metabolitleri; vanilmandelik asit (VMA) ve homovalinik asit (HVA) seviyelerinin ölçülmesi tanı ve tedavinin izlenmesinde önemlidir. İdrarın aksine serum katekolaminleri olağan dışı durumlar dışında nöroblastom tanısında rutin olarak kullanılmaz. Evre 4 hastalarda; serum nöron spesifik enolaz, serum ferritin ve serum LDH değerleri yükselmiştir.

Primer tümör kitlesinin görüntülenmesi genellikle kontrastlı BT veya kontrastlı MR ile gerçekleştirilir. Omurilik kompresyonunu tehdit edebilecek paraspinal tümörler MR kullanılarak görüntülenmektedir. Metastazları kan akımı ve lenfatikler yoluyla olur. Çocukta en yaygın metastaz bölgeleri kafatası ve uzun kemikler, bölgesel lenf nodları, karaciğer ve akciğerlerdir. Tümör boyutunu, vasküler invazyonu (vena cava gibi), lokal tümör yayılımını ve uzak metastazları tanımlamak için BT kullanılır. Akciğer metastazlarını değerlendirmek için toraks BT, iskelet metastazlarını değerlendirmek için kemik sintigrafisi yapılabilir. Metastatik lezyonlar sıklıkla uzun kemikler ve kafatasında olur. İyot 131 metaiodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi, hem birincil tümör hem de metastaz bölgeleri için nöroblastomun standart tanısal değerlendirmesinin kritik bir parçasıdır. MIBG sintigrafisi, tedaviye yanıtı değerlendirmek için de önemlidir. Nöroblastom vakalarının yaklaşık %90'ı MIBG tutar; florin F 18-fludeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (PET) taramaları, MIBG uygun olmayan hastalarda

hastalığın yaygınlığını değerlendirmek için kullanılabilir.

Tümör dokusu, risk gruplarının belirlenmesi ve güncel Çocuk Onkoloji Grubu (COG) klinik çalışmalarına göre tedavi planlaması ve biyolojik veri elde etmek için gereklidir. Uluslararası Nöroblastoma Patolojik Sınıflamasını (INPC) belirlemek için doku biyopsisi mutlak gereklidir.

Uluslararası anlaşma ile belirlenen nöroblastom tanısı için minimum kriter, tanının aşağıdakilerden birine dayanması gerektiğidir:

- Işık mikroskobu ile tümör dokusundan yapılan kesin bir patolojik tanı (immünohistoloji veya elektron mikroskobu olsun veya olmasın).
- Kesin olmayan tümör hücreleri (örn. sinsitya veya immünositolojik olarak pozitif hücre kümeleri) içeren kemik iliği aspiratı veya trepan biyopsisi ve idrar katekolamin metabolitlerinin artan düzeylerinin kombinasyonu.

Evreleme

Nöroblastom için iki tane hücresel sınıflama sistemi bulunmaktadır:

- **Uluslararası Nöroblastom Patolojik Sınıflama(INPC) Sistemi:** Tedavi öncesi alınan tümör örneklerinde aşağıdaki morfolojik özelliklerin değerlendirilmesini içerir;
- Schwannian stroma miktarı
- Nöroblastik maturasyon derecesi
- Nöroblastik hücrelerin mitoz- karyoreksis indeksi

Bu histolojik parametreler ve hastanın yaşına göre, prognozun olumlu veya olumsuz olduğu belirlenir. INPC sistemine göre nöroblastik tümörlerin prognostik değerlendirilmesi Shimada Sistemi ile yapılır. INPC sistemine göre MYCN gen amplifikasyonu olan nöroblastomların çoğu olumsuz histolojiye sahipken, yaklaşık %7'si olumlu histolojidedir.

- **Uluslararası Nöroblastom Risk Grup (INRG) Sınıflama Sistemi:** Aşağıdaki histolojik faktörler INPC (Shimada sistemi) sistemine dahil edilmiştir:
- Tanı kategorisi
- Diferensiyasyon derecesi
- Mitoz /karyoreksis indeksi (MKI)
- **Uluslararası Nöroblastom Patoloji Sınıflamasına göre Nöroblastik Tümörlerin Prognostik Değerlendirmesi (Shimada Sistemi):**

İyi Seyirli Tümörler;

- <1,5 yaş kötü diferensiye veya diferensiye nöroblastom ve düşük veya orta MKI tümörü
- 1,5–5 yaş diferensiye ve düşük MKI tümörü
- Ganglionöroblastoma, intermiks, ganglionöroma

Kötü Seyirli Tümörler;

- <1,5 yaş andiferensiye tümör ve yüksek MKI tümörü
- 1,5–5 yaş andiferensiye veya kötü diferensiye tümör ve orta veya yüksek MKI tümörü
- ≥5 yaş tüm tümörler
- Nodüler ganglionöroblastoma
- **Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi (INSS)**

Tablo 2. Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi (INSS)

Evre	Tanım
Evre 1	Tümör köken aldığı yapılara sınırlıdır. Mikroskopik rezidü hastalık olup olmamasına bakılmaksızın, tam makroskopik eksizyon yapılmış lokalize tümör; mikroskopik ipsilateral negatif lenf nodları (primer tümöre yapışık ve çıkarılmış pozitif lenf nodları olabilir
Evre 2	Tümör köken aldığı organın ötesinde uzanım göstermektedir, ancak orta hattı geçmemiştir. İpsilateral lenf nodları tutulmuş olabilir
Evre 2a	Tam olmayan makroskopik eksizyon yapılan lokalize tümör. Mikroskopik tümör varlığı, ipsilateral, yapışıklık göstermeyen negatif lenf nodları varlığı
Evre 2b	Tam makroskopik eksizyon yapılıp yapılmadığına bakılmaksızın ipsilateral yapışıklık göstermeyen pozitif lenf nodları olan lokalize tümör. Kontralateral büyümüş lenf nodları mikroskopik olarak negatif olmalıdır
Evre 3	Tümör orta hattın ötesinde uzanım göstermektedir. Bölgesel lenf nodları tutulmuş olabilir. Bölgesel lenf nodu tutulumu olup olmadığına bakılmaksızın orta hattı geçmiş, rezeke edilemeyen tek taraflı infiltre tümör varlığı veya kontralateral bölgesel lenf nodu tutulumu ile birlikte tek taraflı lokalize tümör varlığı veya bilateral ekstansiyon gösteren, infiltratif (rezeke edilemeyen) veya lenf nodu tutulumu olan orta hat tümör varlığı. (Kolumna vertebralis orta hat olarak tanımlanmaktadır. Karşı tarafa geçen tümörler infiltratif olarak kabul edilir)
Evre 4	İskeletal organları, yumuşak dokuları ve uzak lenf nodu gruplarını tutmuş uzak hastalık varlığı. Uzak lenf nodları, kemik, kemik iliği, karaciğer, deri ve/veya diğer organlara yayılım gösteren herhangi bir primer tümör varlığı (Evre 4S olarak tanımlananlar dışında)
Evre 4S	1 yaşından küçük infantlarda, karaciğer, deri veya kemik iliğinden birini veya birkaçını tutmuş ve buralara sınırlı, Evre 1 veya 2 hastalar, 12 aydan küçük infantlarda deri, karaciğer ve/veya kemik iliğine sınırlı yayılım gösteren evre 1, 2A veya 2B lokalize primer tümör varlığı. Kemik iliği tutulumu minimal olmalıdır (Kemik biyopsisi veya kemik iliği aspirasyonunda malign hücreler %10'dan daha az olmalıdır). Daha fazla kemik iliği tutulumu evre 4 hastalık olarak kabul edilir. MIBG taraması yapılmışsa, kemik iliğinde hastalık negatif olmalıdır.

MIBG = metaiodobenzylguanidine

Nöroblastom evrelemesinde, daha önce kullanılan Evans ve Pediatrik Onkoloji Grup (POG) evreleme sistemlerinin kesin özelliklerinin kombine edildiği INSS kullanılır.

Tedavi

Nöroblastomun tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi kullanılır. Tedavi yönetimi için hastalar düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmıştır:

-Düşük Riskli (Evre 1-2-4S) Nöroblastom Tedavi Seçenekleri

***Ameliyat sonrası gözlem*:** Cerrahi olarak tamamen çıkarılabilen tümörlerdeki tedavi seçeneğidir.

***Cerrahi ile birlikte veya cerrahi olmadan kemoterapi*:** Semptomatik hastalık veya cerrahi sonrası rezeke edilemeyen progresif hastalık durumunda, spinal kord kompresyonu veya solunum sıkıntısı oluşturan hepatik infiltrasyonlu evre 4S hastalık gibi

semptomatik olan düşük riskli hastalarda uygulanır. Kemoterapi karboplatin, siklofosfamid, doksorubisin ve etoposidden oluşur.

Biyopsi yapmadan gözlem: Küçük adrenal tümörlü perinatal nöroblastom için uygulanır. Tanısal biyopsi olmaksızın görünür nöroblastomun gözlemlenmesiyle ilgili COG deneyimi sınırlıdır ve araştırılmaktadır.

Radyasyon tedavisi: Sadece acil tedavi durumunda uygulanır.

İlk 6 ayda saptanan perinatal adrenal nöroblastomlu hastaların spontan regresyon oranları yüksek olduğu için herhangi bir tedavi yapılmadan takip edilebilir.

-Orta Riskli (Evre 2, 3, 4 /MYCN amp. (-) / iyi histolojik grup/4S + kötü histolojik grup) Nöroblastom Tedavi Seçenekleri

Cerrahi ile birlikte veya cerrahi olmadan kemoterapi: Orta riskli hastalar cerrahi ve 4-8 siklus neoadjuvan kemoterapi (karboplatin, siklofosfamid, doxorubisin ve etoposid) ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir.

Cerrahi ve gözlem: İnfantlarda uygulanabilir. Evre 3 veya 4 asemptomatik hastaların tümünde kemoterapi uygulaması tartışmalıdır.

Radyasyon tedavisi: Sadece acil durumlarda önerilmektedir. Semptomatik, hayatı veya organı tehdit eden kemoterapi ve/veya cerrahiye hızlı yeterli cevap vermeyen tümör ve/veya progresif hastalık durumlarında verilebilir.

-Yüksek Riskli (Evre 2, 3, 4, 4S/ MYCN amp. +/-, DNA ploidi +/-, kötü histolojik grup) Nöroblastom Tedavi Seçenekleri

Bir kemoterapi rejimi, cerrahi, miyeloablatif tedavi ve kök hücre nakli, radyasyon tedavisi ve interlökin-2 (IL-2)/granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ile birlikte izotretinoin ve dinutuksimab tedavi seçenekleridir.

Yüksek riskli hastalığı olan hastaların tedavisi genellikle aşağıdaki üç aşamaya ayrılır:

İndüksiyon: Kemoterapi ve cerrahi rezeksiyonu içerir. Sisplatin, etoposid ve vinkristin, siklofosfamid, doxorubisin ile birbirini izleyen sikluslar uygulanır. Kemoterapiye cevap alındıktan sonra primer tümörün rezeksiyonu yapılır.

***Konsolidasyon*:** Miyeloablatif tedavi ve kök hücre naklini içermektedir. Karboplatin/etoposid/melfalan veya busulfan/melfalan uygulaması sonrası kök hücre nakli yapılır. İki veya üç ardışık myeloablatif kemoterapi siklusunun ve kök hücre naklinin yüksek riskli nöroblastom hastaları için uygun olduğu gösterilmiştir.

Konsolidasyon sonrası: Primer tümörün bulunduğu bölgeye, rezidüel metastatik bölgelerine radyasyon tedavisi, immünoterapi ve retinoid tedavisini içermektedir.

-Evre 4S Tedavisi

Evre 4S hastaların çoğunda tedaviye ihtiyaç yoktur. Ancak hepatomegali ve organ tutulumu olan, kötü biyolojik özellikli semptomatik hastalar düşük veya orta doz kemoterapi ile tedavi edilir.

Prognoz

Son 30 yılda 5 yıllık nöroblastom sağ kalımı 1 yaş altında %86'dan %95'e, 1-14 yaş arasında %34'ten %68'e çıkmıştır. Ancak nöroblastomlu hastaların yaklaşık %70'i tanı anında metastatiktir.

Nöroblastomlu hastaların prognozunu etkileyen tanı yaşı, tümörün evresi, histolo-

jisi, moleküler ve sitogenetik özellikleri gibi birçok faktör vardır. Metastaz, hastanın sağ kalımını etkileyen en önemli parametredir. Tanı anındaki yaş ve evre nöroblastom için en güçlü klinik prognostik faktörlerdir. Evre 1 ve 2 hastalığı olan hastalarda %80 sağ kalım oranı vardır. İnfantlar en iyi prognoza sahiptir. Evre 4S; <1 yaş, rezeke olan evre 1-2 nöroblastomlu ve karaciğer, deri ve kemik iliği ile sınırlı metastazı olan olgularda genel sağ kalım %85'in altındadır. Bu evre infantlardaki tümör hücrelerinin spontan regresyon ihtimali vardır. Ayrıca yenidoğanlarda adrenal yerleşimli nöroblastomlarda genellikle tedaviye ihtiyaç olmaz. Ama daha büyük çocuklarda adrenal bez tutulumu kötü prognoza işaret eder. Evre 1,2 ve 4S tümörlerde LDH ve ferritin değerlerinin prognostik bir önemi yoktur. Evre 4 hastalarda; serum nöron spesifik enolaz, ferritin ve idrarda dopamin seviyelerinin yükselmesi, MYCN amplifikasyonu ve 1p delesyonu olması kötü sonuçlarla ilişkilidir.

RABDOMİYOSARKOM

Epidemiyoloji

Çocukluk çağı rabdomiyosarkomu (RMS), mezenkimal kökenli yumuşak dokunun malign bir tümörüdür. En sık görülen yumuşak doku sarkomudur ve çizgili iskelet kasını oluşturan embriyonal mezenkimden köken alır. 0-14 yaş arası çocuklarda kanser vakalarının yaklaşık %3,5'ini ve 15-19 yaş arası adölesanlarda ve genç yetişkinlerde vakaların %2'sini oluşturur. İnsidans 1 milyon çocukta 4,5'tir. Bu olguların %50'si yaşamın ilk on yılında görülür. Erkek hastalarda embriyonal tümör insidansı daha yüksektir ve siyah hastalarda alveolar tümör insidansı biraz daha yüksektir.

Etiyopatogenez

RMS, çoğu olguda sporadik olarak ortaya çıkar, herhangi bir predispozan faktör veya risk faktörü tanımlanmamıştır.

Li-Fraumeni kanser duyarlılık sendromu (germline TP53 mutasyonları ile), DICER1 sendromu, Nörofibromatoz tip I, Costello sendromu (germline HRAS mutasyonlu), Beckwith-Wiedemann sendromu (daha çok Wilms tümörü ve hepatoblastoma ile ilişkilidir), Noonan sendromu, yüksek doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşa göre büyük beden, artan embriyonal rabdomiyosarkom insidansı ile ilişkilidir.

RMS, baş ve boyun bölgesi (parameningeal) (yaklaşık %25), genitoüriner sistem (yaklaşık %31), ekstremiteler (yaklaşık %13), daha az yaygın olarak göğüs duvarı, perineal/anal bölge ve retroperiton ve safra yolları dahil olmak üzere abdomende bulunur. Genitoüriner sistemde, çoğunlukla paratestiküler bölge, mesane, prostat, böbrek, vulva, vajen ve uterus tutulur. Mesane RMS'si trigon bölgesine yerleşme eğilimindedir.

RMS; embriyonel, alveolar ve pleomorfik olarak üç histopatolojik alt tipte sınıflandırılır:

Embriyonel RMS: Botyroid paterni içeren embriyonal alt tip, çocuklarda en sık gözlenen alt tiptir ve çocukluk çağı rabdomiyosarkomlarının yaklaşık %60-70'ini oluşturur. Tedaviye en iyi yanıt veren ve en yüksek sağ kalım beklenen alt tiptir ve 5 yıllık sağ kalımı %82'dir. Embriyonal histolojiye sahip tümörler, herhangi bir birin-

cil bölgede ortaya çıkabilmelerine rağmen, tipik olarak baş ve boyun bölgesinde veya genitoüriner sistemde ortaya çıkar. Botyroid alt tipi, RMS olgularının yaklaşık %10'unda görülür. Vajina, mesane, nazofarinks ve safra yollarında mukozal yüzeyden kabarık şekilde gözlenirken, iğsi hücreli alt tip RMS en sık paratestiküler alanda görülür. Anaplazi, embriyonal rabdomiyosarkom vakalarının %13'ünde gözlenmiştir ve varlığı, orta riskli hastalığı olan hastalarda klinik sonucu olumsuz etkileyebilir.

***Alveolar RMS**:* Rabdomiyosarkomlu çocukların yaklaşık %30'unda alveolar alt tip bulunur ve 5 yıllık sağ kalım %65'tir. Adolesanlarda ve ekstremiteler, gövde ve perine/perianal bölgeyi tutan primer bölgeleri olan hastalarda bu alt tipin artan bir sıklığı kaydedilmiştir.

***Pleomorfik (Anaplastik) RMS**:* Çocuklarda ez görülen tip olup prognozu en kötü olan gruptur. Olguların %1'den azında görülür.

Klinik

RMS'nin klinik bulguları, tümörün bulunduğu yere göre değişir. Genitoüriner RMS'de, üriner sistem obstrüksiyonu, obstrüktif işeme semptomları, sık tuvalete çıkma, inkontinans, kabızlık, hematüri ve abdominal kitle ana semptomlardır. "Sarcomabotroides" kız çocuklarda üretradan prolabe olabilir. Vajinal kaynaklı RMS olgularında vajinal kanama veya introital kitle olabilir. Paratestiküler kaynaklı RMS ağrısız skrotal kitle ile olarak karşımıza çıkar.

Tanı

Şüpheli bir tümör kitlesinden biyopsi alınmadan önce, kitlenin görüntüleme çalışmaları ve temel laboratuvar çalışmaları yapılmalıdır.

Primer kitlenin ve retroperitonun görüntülemesi MR veya BT ile yapılmalıdır. En sık metastaz bölgesi olan akciğerin toraks BT ile değerlendirilmesi gerekir. Diğer görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan metastaz taraması için Fluorodeoksiglukoz (FDG) kullanılarak yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılabilir. Genellikle tüm vücut kemik sintigrafisi, kemik iliği aspirasyonu/biyopsisi de evreleme için gerekmektedir.

Paratestiküler RMS'nin testis germ hücreli tümörlerinden ayrımının yapılabilmesi için serum β human koryonik gonadotropin (HCG)ve α-fetoprotein (AFP) seviyeleri ölçülmelidir.

Tanının konması için lezyondan biyopsi alınması zorunludur. Children's Oncology Group (COG), transüretral yolla yeterli örnekleme yapılamıyorsa pelvik ve paraaortik lenf nodu örneklemesi ile eş zamanlı transvezikal açık biyopsi yapılmasını önermektedir.

Evreleme

Evreleme için hem COG ve hem de SIOP, TNM sistemini kullanır.

Tedavi öncesi TNM evrelendirmesinde hastalar tümör lokalizasyonuna göre ikiye ayrılmaktadır. İyi prognostik tümör lokalizasyonları paratestiküler, vulvar-vajinal ve uterin yerleşimlidir. Kötü prognostik lokazliasyonda ise prostat/mesane yer almaktadır.

RMS'li çocuk ve adölesanların prognozu, tümörün evresi, hastanın yaşı, tümörün köken aldığı yer, tümörün boyutu, histopatolojik alt tipi, rezeke edilebilir olup olmaması, metastaz varlığı, metastaz yerlerinin veya

Tablo 3. Rabdomiyosarkom için TNM Evreleme Sistemi

T1 a b	Köken aldığı organa sınırlı tümör (İnvaziv olmayan) En büyük boyutu ≤ 5 cm tümör En büyük boyutu >5 cm tümör
T2 a b	Çevre dokuya uzanım gösteren ve/veya fiksasyon gösteren tümör (İnvaziv) En büyük boyutu ≤5 cm tümör En büyük boyutu >5 cm tümör
N0	Klinik olarak bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1	Klinik olarak bölgesel lenf nodu tutulumu var
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

tutulan dokuların sayısı, bölgesel lenf nodu tutulumu ve radyoterapiye cevabı ile ilişkilidir. Tümör evresine göre sağ kalım oranları sırasıyla; Evre 1 %86, Evre 2 %80 ve Evre 3 %68'dir.

Tedavi

Rabdomiyosarkomlu tüm çocuklar, lokal tümör kontrolünü en üst düzeye çıkarmak için cerrahi, radyoterapi veya her iki modalite ile birlikte sistemik kemoterapi ile multimodalite tedavisi gerektirir. Cerrahi rezeksiyon, şekil bozukluğu, önemli bir fonksiyonel bozukluk veya organ disfonksiyonuna neden olmayacaksa kemoterapiden önce yapılır. Bu mümkün değilse, sadece bir başlangıç biyopsisi yapılır. Mesane/prostat RMS hastalarının büyük çoğunluğu endoskopik yöntemler ile tamamen çıkarılamamaktadır. Bu organ koruyucu yaklaşım için zorluk oluşturmaktadır. Kemoterapi rejimi olarak vinkristin, daktinomisin, siklofosfamid veya ifosfamid kullanılmaktadır. Son yıllarda kombine tedavi ile 5 yıllık sağ kalım oranı, 15 yaşından küçük çocuklarda %53'ten %67'ye ve 15-19 yaş arası adölesanlarda %30'dan %51'e yükselmiştir.

PEDİATRİK TESTİS TÜMÖRLERİ

Epidemiyoloji

Testis tümörleri, tüm pediatrik solid tümörlerin yaklaşık %1-2'sini oluşturur. Prepubertal erkek çocuklarda testis tümörleri, ergen ve yetişkin erkeklerdeki testis tümörlerinden birkaç açıdan farklılık gösterir; daha düşük insidansa sahiptirler, iyi huyludurlar, farklı histolojik dağılıma sahiptirler (teratomlar ve yolk sac tümörleri daha sıktır ve germ hücreli tümörler daha az yaygındır) ve daha az yaygındırlar. 15 yaşın altındaki çocuklarda insidansın en yüksek Asya (milyonda 4,2) ve Güney Amerika'da (milyonda 5) ve en düşük Avrupa (milyonda 2,1) ve Kuzey Amerika'da (milyonda 2,5) olduğu gösterilmiştir. Prepubertal erkek çocuklarda testis tümörleri en sık iki yaş civarında görülür. Çocukluk çağı testis tümörlerin %60-75'i iyi huyludur.

Etiyoloji

Testis kanseri etiyolojisi tam aydınlatılamamış olmasına rağmen birkaç faktörün etiyolojiden sorumlu olduğu belirtilmiştir. Erişkin hastalarda karsinojenik ajanlara erken ve uzamış maruziyetin testis tümörü ile ilişkili

olduğu gösterilse de bu faktörler prepubertal erkek çocuklarda ispatlanamamıştır. Germ hücreli tümörlerin gelişiminde en önemli etkenlerden biri inmemiş testistir. Testis tümörlerinin yaklaşık %10'u inmemiş testis ile ilişkilidir. İnmemiş testisli hastaların testis tümörüne yakalanma riski normal popülasyona göre 4 kat artmıştır ve orşiopeksi yapılması bu riski ortadan kaldırmamaktadır. Cinsiyet gelişim bozukluğu olan hastalarda gonadal tümörlerin insidansında artış beklenmektedir. Hipovirilizasyon ve gonadal disgenezili hastalar bu açıdan en riskli hasta grubudur. Gonadoblastom bu hasta grubunda sık görülür. Germ hücreli tümörlerde 1p delesyonu, 6q kromozomu kaybı, 2., 3., 11., 13. ve 18. kromozomlarda kayıp saptanmıştır.

Klinik

Testis tümörlerinin yaklaşık %90'ından fazlasında ilk klinik bulgusu ağrısız skrotal kitledir. Travma, ağrı veya fıtık öyküsü nadirdir. %15-50 oranında hidrosel bulunabilir. Puberte prekoks (örneğin, erken penis ve prepubik saç büyümesi) ile yüksek testosteron ve düşük gonadotropin düzeyleri olan erkek çocuklarda, bir Leydig hücre tümörü akılda bulundurulmalıdır. Skrotal kitle ile başvuran hastalarda ayırıcı tanı olarak paratestiküler tümörler de düşünülmelidir. Bunlar intratestiküler tümörlere kıyasla daha az yaygındır. Paratestiküler tümörler arasında, leiomyom, fibroma, lipom, hemanjiyom, kistik lenfanjiyom ve lipoblastom gibi iyi huylu tümörler bulunabileceği gibi mükemmel prognozlu paratestiküler rabdomiyosarkom gibi malign tümörler ve yüksek nüks oranına sahip nadir melanotik nöroektodermal bebeklik tümörü de bulunabilir.

Tanı

Teşhisi doğrulamak için yüksek çözünürlüklü USG incelemesi (7.5 – 12.5 MHz), tercihen doppler USG gereklidir. Tanı oranı %100'e yakındır. MR, ultrasonografide belirgin olmayan küçük fonksiyone Leydig hücreli tümörlerin tanısında yardımcı olabilir.

Çocukluk çağı testis tümörlerinin değerlendirmesi ve takibinde tümör belirteçleri önemli bir role sahiptir. İnsan koryonik gonadotropini (ß-hCG), koryokarsinom, embriyonal karsinom veya seminomdan türetilir. Ancak bu tümörler puberte öncesi erkeklerde oldukça nadirdir ve bu nedenle ß-hCG puberte öncesi erkeklerde yararlı değildir.

Alfa-fetoprotein seviyelerinin ilk bir yaşta fizyolojik olarak yüksek olabileceği unutulmamalıdır. Çünkü AFP sentezi doğum sonrası devam etmektedir. Yolk sac tümörlerinin %90'ından fazlası tarafından üretilir. Yolk sac tümörler kadar olmasa da teratomlar da AFP üretebilir. AFP mutlaka cerrahi işlem öncesi ölçülmelidir. AFP'nin biyolojik yarı ömrü yaklaşık 5-7 gündür ve orşiektomi sonrası rezidü veya nüks hastalığı değerlendirmede önemlidir. Ameliyat öncesi evreleme acil değildir. Altı aydan küçük çocuklarda veya AFP yüksekliği olması halinde, abdominopelvik BT ve toraks BT ile metastaz araştırması yapılmalıdır.

Histopatoloji

Prepubertal testis tümörleri, genellikle germ hücreli ve gonadal stromal kökenlidir. Germ hücreli tümörleri; yolk sak tümörü, teratom ve epidermoid kist oluşturur. Gonadal stromal tümörleri; jüvenil granülosa hücreli tümör, leydig hücre tümörü, sertoli hücre tü-

mörü ve karışık veya farklılaşmamış tümörler oluşturur. Gonadoblastomlar ise hem germ hücre hem de stromal elemanlar içerir.

Teratom, prepubertal çocuklarda en sık görülen intratestiküler tümör olup (yaklaşık %40), genellikle iyi huyludur. Ortalama 13 aylık (0-18 ay) yaşta ortaya çıkarlar. Sadece adölesan ve erişkinlerde malign tümörler olarak kabul edilmelidir. Histolojik olarak, üç ilkel embriyolojik germ hücre katmanının (ektoderm, mezoderm ve endoderm) bir kombinasyonundan oluşabilirler. Mikroskopik olarak çoğu matür iken immatür teratomlar da görülebilir. Organ koruyucu cerrahiden sonra literatürde sadece bir nüks bildirilmiştir.

Yolk sac tümörleri, prepubertal malign germ hücreli tümörlerdir ve erkek çocuklarda prepubertal tümörlerin yaklaşık %15'ini oluşturur. Histolojik olarak çoğunlukla katı, sarı-gri tümörlerdir. Tanıda iki tümör katmanı tarafından sarılmış santral damara sahip Schiller-Duval cisimcikleri patognomoniktir. Genellikle yaşamın ilk iki yılında ortaya çıkar. Tümörlerin %80-85'e kadarı organa sınırlıdır (Evre 1). Tümör genellikle hematojen olarak akciğere metastaz yapar. Evre 1 hastalığı olanların %20'sinde 2 yıl içinde metastaz gelişebilir. Evre 1 hastalığı olan hastalarda (abdominal MR ve toraks BT taramasında metastatik hastalık yok ve yaşa göre normal AFP değerleri normal) 2-3 ayda bir AFP ve ilk 2-3 yıl için abdominal MR önerilir.

Epidermoid kistler ektodermal kökenlidir ve iyi diferansiye teratomlarla ilişkili olup iyi huyludur. Organ koruyucu cerrahi yapılmalıdır.

Juvenil granüloza hücreli tümörler, yenidoğan döneminde en sık rastlanılan testis kitlesi sebebidir. İyi sınırlıdırlar ve tipik bir sarı-ten rengi görünüme sahiptirler. Organ koruyucu cerrahiden sonra nüks bildirilmemiştir.

Leydig hücreli tümörler, yüksek testosteron ve düşük gonadotropin seviyeleri ile puberte prekoks saptanan erkek çocuklarda düşünülmelidir. Histopatolojik olarak lipofuskin pigmente sahip çubuk şeklinde kristal benzeri 3-20 µm çaplı yapılar olan Reinke kristalleri leydig hücreli tümöre özgü olup %40 hastada saptanabilir. Çocuklarda malign leydig hücreli tümörler bildirilmemiştir ve organ koruyucu cerrahiden sonra nüks bildirilmemiştir.

Sertoli hücreli tümörler, genellikle yaşamın ilk yılında görülür. Bu yaş grubunda, büyük hücreli kalsifiye sertoli hücreli tümörler en sık görülen tipidir. Carney veya Peutz-Jeghers sendromu gibi karmaşık displastik sendromları olan hastalarda ortaya çıkabilirler. İyi huyludur ve organ koruyucu cerrahi yapılmalıdır.

Tedavi

Çocukluk çağı testis tümörü çoğunlukla iyi huylu olduğundan organ koruyucu cerrahi yapılmalıdır. Testis tümörü şüphesi varsa mutlaka intraoperatif frozen kesit yapılmalıdır. Orşiektomi ancak ameliyat öncesi USG'de normal testiküler parankim saptanamıyorsa ve/veya 12 aylıktan büyük bir erkek çocukta AFP > 100 ng/mL ise, yolk sac tümörü şüphesi yüksekse düşünülebilir. Cerrahi işlem inguinal yaklaşımla yapılmalıdır. Ayrıca, organ koruyucu cerrahi yapıldığında damarların klemplenmesi daha iyi bir görüş avantajına sahiptir. Ancak literatürde damarların klemplenmesi ile tümörün yayılmasının önlendiğine dair bir kanıt yoktur.

Takip

Testis koruyucu cerrahi veya orşiektomi sonrası nüks sık gözlenmediğinden takip aralığı ile ilgili net bir öneri bulunmamaktadır. İlk yıl için 3-6 ayda bir skrotal ultrason yapılması uygun olup, malign tümörü olan hastalarda ilk yıldan sonra düzenli takip yapılmalıdır. Leydig hücreli tümörü olan hastaların takibi endokrinolojik incelemeleri de kapsamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Dönmez Mİ, Özkuvancı Ü. Güncel Üroloji 2.Baskı. Çocukluk Çağı Ürogenital Tümörler; 2017.p.667-678.
2. Stephen WL, Hussain S, Patrick BM. Wilms Tumor In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2021 Feb 14.
3. Lopes RI, Lorenzo A. Recent advances in the management of Wilms' tumor. F1000Res. 2017;6:670.
4. van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K et al. Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. Nat Rev Urol. 2017 Dec;14(12):743-752
5. Frank B, Daniel M G, Clarke A et al. WilmsTumor (Nephroblastoma). NCCN Guidelines Version 1.2021
6. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. National Cancer Institute: PDQ® Neuroblastoma Treatment. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65747/ Published online: June 4, 2021
7. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. J Clin Oncol ;27:298-303. 2009.
8. Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL, et al.Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. J Clin Oncol. 2015 Sep 20;33(27):3008-17. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4648.
9. Arndt CAS, Stoner JA, Hawkins DS, et al. Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: children's oncology group study D9803. J Clin Oncol 2009;27:5182-5188.
10. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (PDQ®)-National Library of Medicine – PubMed Health, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65802/Published online: December 7, 2020.
11. C. Radmayr, G. Bogaert, H.S. Dogan, et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology.2021.
12. Agarwal PK, Palmer JS. Testicular and paratesticular neoplasms in prepubertal males. J Urol.2006;176(3):875-81.
13. Joshua LP,Lindsay F, James FA.PediatricGerm Cell Tumors: A Developmental Perspective. Adv Urol. 2018 Feb4;2018:9059382. doi: 10.1155/2018/9059382. eCollection 2018.

KISIM 7

ÜROLİTİYAZİS VE ENDOÜROLOJİ

Taş Hastalığının Epidemiyoloji ve Etiyopatogenezi

Muharrem BATURU, İlker SEÇKİNER

65 Bölüm

EPİDEMİYOLOJİ

İnsanlarda yaşam boyunca üriner sistemde taş görülme sıklığı %1-20 arasında değişmektedir. Taş hastalığı prevalansı Amerika'da % 2-7, Avrupa'da %3-15, Japonya'da %7, Güney Kore'de % 3.5 iken ülkemizde iki değişik çalışmada %11.1 ile %14.8 oranlarında saptanmıştır. Genellikle eski çalışmalarda erkeklerde görülme olasılığı çok daha fazla olarak bildirilirken, daha güncel çalışmalarda kadın erkek dağılımının birbirine yaklaştığı görülmektedir. Üriner sistem taşlarının görülme sıklığı yaşanılan coğrafi bölge, iklim koşulları, etnik köken, diyet ve genetik faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Taş hastalığını etkileyen epidemiyolojik faktörleri alt başlıklar halinde incelersek;

1. Cinsiyet

Üriner sistem taş hastalığı erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha fazla gözlenmektedir. Ancak son yıllarda kadınlarda taş görülme sıklığının artışıyla birlikte bu fark giderek azalmaktadır. Avrupa'da yapılan epidemiyolojik bir çalışmada kadın/erkek oranlarının Türkiye'de 1.23; Yunanistan'da 1.5; Bulgaristan'da 1.42 olarak saptanmış ve genel ortalama 1.07 olarak bulunmuştur.

2. Etnik köken/ Irk

Amerika'da üriner sistem taş hastalığı beyaz ırkta en fazla gözlenirken bunu Hispanikler, Asyalılar ve Afroamerikanlar takip etmektedir. Irklara göre E:K cinsiyet dağılımına bakıldığında bu oran beyazlarda 2.3 iken Afroamerikalılar da 0.65 olarak izlenmiştir.

3. Yaş

Taş hastalığı çocuklarda daha az görülmesine rağmen bu oran son yıllarda artış eğilimindedir. Yetişkinlerde taş görülme sıklığı 40-60'lı yaşlarda pik yapmaktadır. Tae B.S. ve ark. yaptığı çalışmada her iki cinste de 40'lı yaşlarda başlayan artışın 60-69 yaşında en yüksek seviyeye ulaştığı ve 70 yaşından sonra taş hastalığı görülme sıklığının azaldığı gösterilmiştir.

4. Coğrafya ve İklim

Coğrafi bölge koşulları taş oluşumunu etkilemektedir. Özellikle dağlık bölgeler, çöller ve tropikal bölgeler gibi kuru ve sıcak iklim koşullarının hakim olduğu yerlerde taş hastalığı prevalansı daha yüksek izlenmektedir. Taş hastalığı kuzeyden güneye ve batıdan doğuya doğru artış göstermektedir. Ülkemizde Müslümanoğlu AY. ve ark. yapmış olduğu çalışmada Güneydoğu Anadolu Bölgesi ve Ege Bölgesinde gözlenen taş hastalığı oranı Karadeniz, Orta ve Doğu Anadolu bölgesine göre daha yüksek izlenmiştir. Artan ısıyla birlikte sıvı kaybının artması ve D vitamini seviyesi artışının da etkisiyle yaz aylarında taş hastalığı daha sık gözlenmektedir.

5. Obezite, Diyabet ve Metabolik Sendrom

Kilo ve vücut kitle indexi (BMI) artışı (>30) ile taş görülme prevalansı ve insidansı direk ilişkilidir. Metabolik sendrom (abdominal obeziteyle birlikte hiperlipidemi, hiperkolesterolemi, hiperglisemi ve hipertansiyon) artmış insülin direncine bağlı düşük idrar pH'sı, hiperürisemi, idrarda artmış okzalat, sodyum, kalsiyum ve fosforun taş oluşum sıklığını artırdığı düşünülmektedir.

6. Kardiyovasküler Hastalıklar

Hipertansiyon, ateroskleroz, geçirilmiş myokard infarktüsü üriner sistem taş oluşumunu artırmaktadır. Ateroskleroz ve myokard infarktüsünün randall plak oluşumunu arttırarak, hipertansiyonun ise intestinal kalsiyum emilimini artırarak ve hiperürisemi, hipositratüri yaparak taş oluşumunu artırdığı düşünülmektedir.

7. Meslek

Isıya maruziyet, dehidratasyon ve sedanter çalışma taş oluşumunda mesleki risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir. Çelik sanayi, cam fabrikası, makine dairesinde çalışanlar, aşçılar gibi yüksek ısıya maruz kalanlarda taş görülme sıklığı daha yüksektir. Çelik sanayide çalışan işçiler arasında yapılan çalışmada; yüksek ısıya maruz kalanlarda taş görülme insidansı % 8 iken normal ısıya maruz kalanlarda bu oran % 0.9 saptanmıştır. Bu iki grup arasındaki metabolik değerlendirmede yüksek ısıya maruz kalanlarda hipositratüri ve idrar hacminin daha az olduğu gözlenmiştir.

TAŞ OLUŞUM MEKANİZMASI

Taş oluşumunun fiziki süreci glomerüler filtratın nefronu geçmesiyle başlayan kompleks bir olay dizisidir. Taş oluşturan tuzların etkisiyle idrar süpersatüre olur, eriyen iyon ve moleküller kristalleri ve nüveyi oluştururlar. Oluşan kristaller toplayıcı sisteme atılır ve takıldıkları yerde büyüme ve toplanma eğilimi göstererek taş oluşumuna neden olurlar.

Taş oluşum etiyolojisini izah etmek için süpersaturasyon-kristalizasyon, idrar inhibitörlerinin yokluğu, matriks-nükleasyon ve epitaksi teorisi gibi teoriler ortaya atılmıştır. Bunun yanında bu dört mekanizmayı birleştiren kombine teori ve aynı zamanda; intranefronik ve fiks nükleasyon, ekstranefronik ve serbest partikül nükleasyonu gibi kombine teoriler de ileri sürülmüştür.

1. Süpersaturasyon-Kristalizasyon Teorisi

Taş oluşumundaki temel mekanizma süpersaturasyondur. Belirli bir pH ve sıcaklıktaki

suya kristalize olabilen bir element konulduğunda solüsyon halinde kalır. Ancak bu element miktarı artınca belirli bir saturasyon noktasına ulaşır. Bu noktaya kadar erimiş halde iken, bu noktadan sonra aşırı doymuş solüsyondaki madde kristalize olmaya başlar. Saturasyon noktasındaki bu ürünlere '**termodinamik solubility product (Ksp)'** denir. Ksp'de, sabit pH ve sıcaklıkta; solüsyondaki ürünler denge halindedir yani eriyik haldedir.

Ortamda pH ve sıcaklık değişmedikçe sature solüsyona daha fazla kristal eklenince kristaller presipite olurlar. Vücut sıcaklığında (genellikle 37° C'de) ve belli bir pH'da, içerdiği inhibitörler ve diğer moleküller sayesinde idrardaki kristallerin presipite olmasını engellenmektedir. Yani idrarda kalsiyum oksalat gibi taş oluşumuna neden olan tuz bileşenleri, Ksp'lerini aşmalarına rağmen kristalize olmayabilir. Bu saturasyon durumunda idrar '**metastable'** olarak nitelendirilir. Bu noktadan sonra tuz miktarı arttırıldığında kristaller oluşur ve bu noktadaki konsantrasyon ürününe '**formation product (Kf)'** denir.

İdrarda Ksp ile Kf saturasyonun 3 major formunu değiştirir **(Tablo 1)**. Bunlar:

1. Saturasyon altı bölge
2. Metastabl bölge
3. Unstable yani süpersature bölge

Saturasyon altı bölgede ürünler Ksp olup kristaller oluşmasına rağmen eriyik hale geçebilir. Kf üzerindeki konsantrasyonlarda solüsyon unstable bölgede olur ve kristaller oluşur. Bu durumu nükleasyon takip eder. Ksp ile Kf arasındaki metastable bölgede idrar süpersature halde olsa da presipitasyon ve nükleasyon oluşmaz. Bu bölge taş oluşumunu kontrol eden moleküllerin olduğu ve terapötik müdahalenin yer aldığı alandır.

Tablo 1. Taş oluşum aşamaları

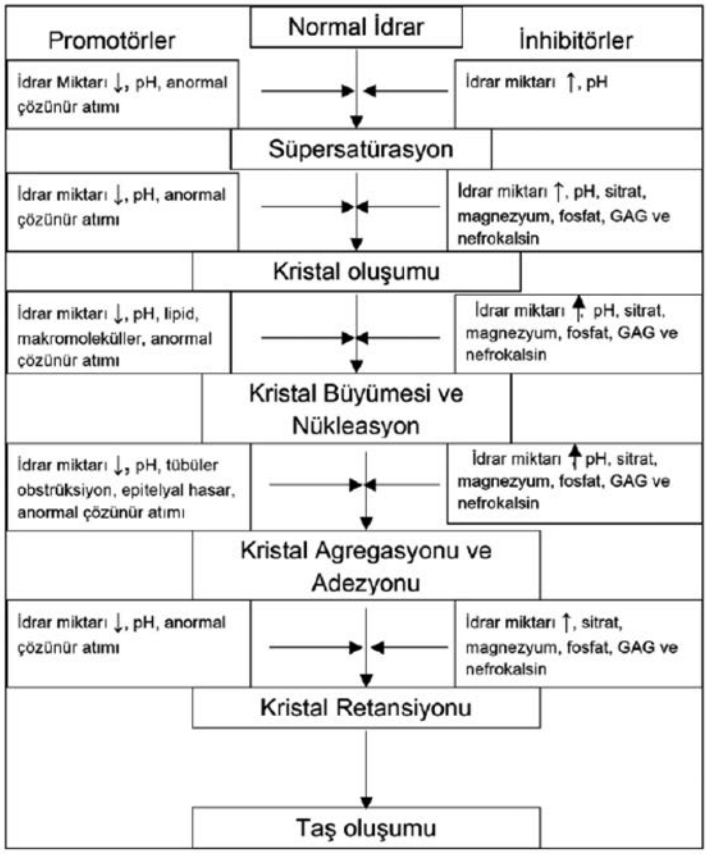
Unstable Bölge (Kf)
1. Çekirdekleşme oluşur
2. İnhibitörler genellikle etkili değildir
Metastabl Bölge
1. Kristal büyümesi gerçekleşir
2. Kristal agregasyonu gerçekleşir
3. İnhibitörler kristalizasyonu önler
4. De novo çekirdekleşme çok yavaştır
5. Heterojen çekirdekleşme olabilir
6. Matriks etkilenebilir
Saturasyon Altı Bölge (Ksp)
1. Kristal oluşabilir
2. Oluşan kristaller eriyebilir

2. Nükleasyon

Kristalin oluşabilmesi için ortamdaki kalsiyum oksalat konsantrasyonunun Ksp değerini aşması gerekir. Kalsiyum oksalat idrarda suya oranla 4 kat daha fazla çözünür durumdadır. Bunun nedeni, idrarın belirli bir pH ve sıcaklıkta olması ile üriner inhibitörler ve içerdiği diğer maddelerden dolayıdır. Kalsiyum oksalat konsantrasyonu Kf değerini aştığı zaman papillalarda kristalizasyon başlar. Oradan atılan ve idrarda yüzen mikrolitler üzerinde kristalizasyon devam eder. Bazı şartlar altında değişik kimyasal etkiler sonucu kristaller birbirine yaklaşır ve bağlanırsa (agregasyon) kristal kitlesi oluşur. Oluşan bu kristal kitlesi etrafında yeni agregasyon (kristal yapışmalar) oluşması veya yüzeydekilerin nükleus rolü oynamasıyla kristal büyür ve taş oluşumuna neden olur.

Kristal çekirdeklerinin oluşması tek madde içeren solüsyonda olursa buna **homojen nükleasyon** denir. Genellikle kristal çekirdek yapıları epitel hücereleri, hücre dö-

Tablo 2. Taş oluşumunda rol oynayan ardışık mekanizmalar



küntüleri, organik ve inorganik madde gibi birden fazla madddeyi barındıran solüsyonlarda oluşurlar ve buna **heterojen nükleasyon** denir.

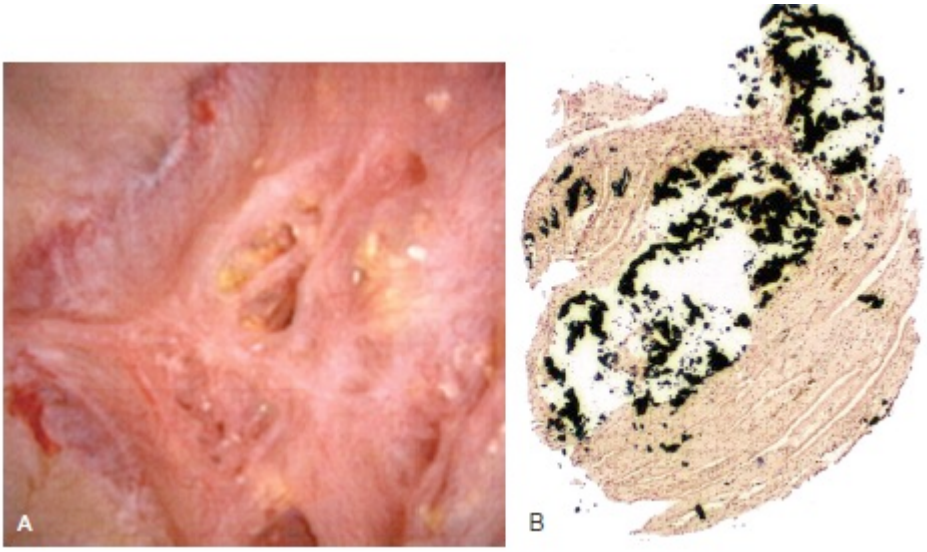
Taş oluşumundaki basamaklar kısaca şu sırayı izler: Saturasyon, süpersaturasyon, nükleasyon, kristal oluşumu ve agregasyon, kristal retansiyonu ve taş oluşumu **(Tablo 2)**.

2.1. Randall Plakları

Kristal büyümesinde alternatif bir mekanizmadır. Süpersaturasyonun reaktif oksijen radikallerini ve oksidatif stresi artırarak Randall plaklarını oluşturduğu düşünülmektedir. Bu plaklar Henle kulpunun ince lupunun bazal membranında oluşmaya başlar. Bu plaklar ürotelyumu erode ederek kalsiyum okzalat kristallerinin tutunabileceği bir yüzey haline gelmektedir. Yüksek çözünürlüklü görüntülemeler, bu plakların kalsiyum apatit yapısında olduğunu göstermiştir **(Resim 1)**.

2.2. Üriner İnhibitörler

İdrarda bulunan inhibitör maddeler taş oluşumunu nükleasyon, agregasyon, hücre-



Resim 1. A. Randall plağının endoskopik görüntüsü. **B.** Randall plağının papiller biyopsi örneğindeki ışık mikroskopik görüntüsü (siyah renkli bölgeler kalsiyum depositleridir)

kristal arası etkileşim gibi çeşitli aşamalarda etkilerler. İdrarda bulunan inhibitör maddeler kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat taşları için tanımlanmışlardır. İnhibitör maddeler ve diğer etkenler sayesinde, kalsiyum oksalat çökelmesi ancak 7-11 katı geçince oluşmaktadır. Bu inhibitörler:

2.2.1 Organik İnhibitörler

1. Nefrokalsin: Böbrekte sentezlenen bir asidik glikoprotein olan nefrokalsin, kalsiyum oksalat monohidrat kristallerinin büyümesi için kuvvetli bir inhibitördür.

2. Tamm-Horsfall proteini: İdrarda en yoğun bulunan proteindir. Kalsiyum oksalat monohidrat kristal agregasyonu için güçlü inhibitördür.

3. Üropontin (Osteopontin): Kalsiyum oksalat nükleasyonu, büyümesi ve agregasyonunu, aynı zamanda kristallerin renal epitele bağlanmasını engeller.

4. Müsin

5. Glikozaminoglikanlar (GAG)

6. Üriner protrombin fragman 1 (UPTF1)

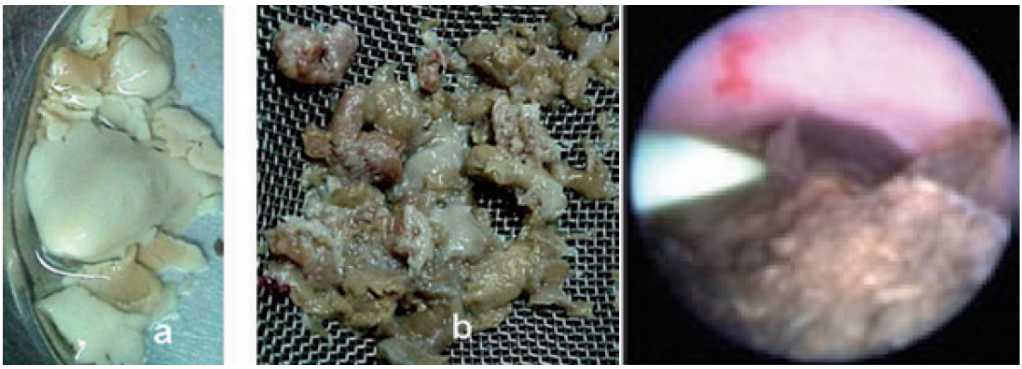
7. İnter alfa tripsin

2.2.2. İnorganik İnhibitörler

1. Magnezyum: İdrarda kalsiyum, oksalat ve fosfatın çözünürlüğünü artırarak ve diyetle alınan oksalatın emilimini azaltarak kalsiyum oksalat ve apatit kristallerinin agregasyonunu ve büyümesini engeller.

2. Pirofosfat: Pirofosfatlar kalsiyumun ince barsaklardan emilimini azaltırlar ve bu etkilerinin D vitamini aracılığıyla olduğu düşünülmektedir.

3. Sitrat: Kalsiyum okzalat ve kalsiyum fosfat taşları için inhibitördür. Hipositratüri; üriner sitratın <320 mg/gün ya da < 0.6



Resim 2. Matriks taşlarının makroskopik ve endoksopik görüntüsü.

mmol (erkek), 1.03 mmol (kadın) olmasıdır. Sitrat kalsiyumla çözünebilir tuzlar oluşturarak kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat kristallerinin oluşumunu önler. Ayrıca kalsiyum oksalatın monosodyum ürat üzerine heterojen nükleasyonunu inhibe eder. Hipositratüri nedenleri arasında asetazolamid ve tiazid kullanımı, irritabl barsak hastalığı, üriner sistem enfeksiyonları, hipokalemi, hipomagnezemi bulunmaktadır. Hipositratürisi olan hastaların % 50'sinde nefrolithiasis izlenmesi sitratın üriner sistem taş hastalığını etkileyen en önemli inhibitörlerden biri olduğunu göstermektedir.

3. Matriks

Böbrek taşları hem kristal hem de kristal olmayan bileşenlerden meydana gelir. Kristal olmayan kısma matriks denir. Kronik üriner enfeksiyon gibi bazı durumlarda matriks, taşın büyük kısmını meydana getirebilir. Mariksin taş oluşumunda bir destekleyici mi bir inhibitör mü olduğu henüz aydınlatılmamıştır **(Resim 2).**

KALSİYUM İÇEREN TAŞLARIN ETİYOLOJİSİ

1. Hiperkalsiüri

1 hafta boyunca 100 mg Na ve 400 mg kalsiyum diyetine uyulmasına rağmen idrarda 200 mg /gün üzerinde kalsiyum atılımı ya da genel olarak 4 mg/kg/gün'den daha fazla kalsiyumun idrar ile atılımı olarak tarif edilmektedir. Kalsiyum taşlarının %25-60'ında serum kalsiyum düzeyi artmadan idrarda kalsiyum atılımında artış gözlenmektedir. Bu durum primer hiperparatiroidi, granülömatoz hastalıklar, primer sarkoidoz, vitamin D intoksikasyonu ve süt alkali sendromunda izlenmektedir. Rekürren kalsiyum taşı olan hastalarda hiperkalsiüri en sık izlenen metabolik anormalliktir. Hiperkalsiüri, patofizyolojik anormalliğe göre kabaca 3 alt gruba ayrılmıştır.

1.1. Absorbtif Hiperkalsiüri

En sık görülen hiperkalsiüri tipidir. Temel patoloji kalsiyumun intestinal hiperabsorbsiyonudur. Absorbtif hiperkalsiüride serum kalsiyumu normal, serum parathormon (PTH) normal ya da süprese, üriner kalsi-

yum artmış (0,2 mg/ mg kreatinin) izlenmektedir. 2 tipi vardır:

Tip 1: Kısıtlanmış diyetle (günlük 400 mg kalsiyum) bile idrar kalsiyumu yüksektir

Tip 2: Kısıtlanmış diyetle idrar kalsiyumu normale döner.

1.2. Renal Hiperkalsiüri

Renal tübüllerden kalsiyum reabsorbsiyonun bozulmasıyla sekonder hiperparatiroidizme neden olan ve idrarda kalsiyum atılımının artmasıyla karakterize bir durumdur. Serum kalsiyumu normal, serum PTH yüksek ve idrar kalsiyumu yüksektir.

1.3. Rezorptif Hiperkalsiüri

Primer hiperparatiroidizme bağlı kemik rezorbsiyonuyla karakterizedir. PTH, Vitamin D_3'ü arttırır, bu da barsaklardan kalsiyum emilimini arttırır. İdrar ve serum kalsiyumu artmış, PTH artmış ve serum fosfor seviyesi düşük olarak izlenir. Nadir bir form olup hastaların %5-10'unda izlenmektedir.

2. Hiperoksalüri

İdrarda >40 mg/gün oksalat saptanması olarak tanımlanır. Oksalat endojen olarak askorbik asit, glisin, pürinler ve diğer aminoasitlerin karaciğerde metabolize edilmesi sonucunda oluşabildiği gibi; ekzojen olarak da birçok yiyecek ile birlikte vücuda alınır. Ekzojen olarak alınan oksalat idrardaki oksalatın esas kaynağıdır.

2.1. Primer Hiperoksalüri

Otozomal resesif bir hastalıktır. Glioksalat metabolizmasındaki bozukluk nedeniyle oluşmaktadır.

2.2.Enterik Hiperoksalüri

Sonradan kazanılmış en sık nedeni enterik hiperoksalüridir. İnce barsak malabsorbiyonlarında barsak içinde yağ ve safra asiti artınca kalsiyumla birleşirler, normalde kalsiyumla birleşip atılan oksalat serbest kalmış olur ve emilir. Bu da hiperoksalüriye sebep olur. Enterik hiperoksalüri nedenleri arasında ince barsak rezekisyonu, jejuno-ileal bypass, Çölyak hastalığı, bariatrik cerrahi esnasında yapılan Roux en Y gastrik bypass yer almaktadır (24).

2.3. Diyete Bağlı Hiperoksalüri

Fındık, çikolata, demli çay, ıspanak, brokoli, çilek gibi oksalatça zengin gıdaların aşırı alınmasıyla ortaya çıkan bir durumdur. Hayvansal proteinlerin fazla alınması, C vitamininin fazla tüketimi de idrarda oksalat seviyesini yükseltir.

3. Hiperürikozüri

Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünüdür ve böbrekler tarafından itrah edilir. Ürik asit atılımının günlük >600 mg olmasına hiperürikozüri denir. Hiperürikozüri monosodyum ürata dönüşerek idrarın süpersatüre olmasına ve kalsiyum oksalat ve ürat taşı oluşumuna eğilim yaratır. Yüksek protein içeren diyet veya ketojenik (yüksek yağ, düşük karbonhidrat) diyet hiperürikozürinin temel sebebi olup diğer sebepleri arasında myelo ve lenfoprolefatif hastalıklar, multiple myelom, diyabetes melitus, sekonder polisitemi, pernisiyöz anemi, hemolitik hastalıklar, talasemi, HGFRT eksikliği, proksimal renal tübülde ürat transportunu sağlayan URAT1'i kodlayan gendeki mutasyon sayılabilir.

4. Hipomagnezüri

Nadiren taş oluşumuna neden olmaktadır. İzole olarak taş oluşumunun %1'inden sorumludur. Magnezyum, kalsiyum tuzlarıyla birleşir. Bu nedenle magnezyum eksikliği inhibitör etkiyi azaltır. Hipomagnezüri nedenleri arasında diyetle az alınması, kronik diyare gibi malabsorbisyon nedenleri yer almaktadır. Hipomagnezürili hastalarda hipositratüri birlikteliği sık izlenmektedir.

5. Renal Tübüler Asidoz

Renal tübüler asidoz (RTA), hidrojen iyonunun sekresyonunda veya bikarbonat reabsorbsiyonunda veya her ikisinde birden defektin bulunduğu metabolik asidozla karakterize bir durumdur. Tip 1 (distal) RTA en sık görülen tip olup çoğunlukla taş oluşumuna neden olmaktadır. Tip 2 (proksimal) RTA ve Tip 4 (hiperkalemik) olmak üzere 3 tip RTA vardır.

KALSİYUM İÇERMEYEN TAŞLARIN ETİYOLOJİSİ

1. Sistin Taşları

Sistinüri, sindirim siteminde bozulmuş aminoasit emilimi ve böbrek proksimal tübüllerinde dibazik aminoasitler olan sistin, ornitin, lizin ve argininin membran transportundaki bozukluğu nedeniyle böbrekten aşırı atılımı sonucu görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.

Sistinüri çocukluk çağı hastalığı olup pediatrik taş hastalarının %10'unu sistin taşları oluşturmaktadır. İdrarda >250mg/dl sistin olması durumunda sistin kristalleri oluşmaya başlar. Sistinüriye genellikle hiperkalsiüri, hiperürikozüri ve hipositratüri eşlik etmektedir. Bu nedenle sistin taşı yanı sıra kalsiyum ve ürik asit taşı oluşumu da görülebilmektedir.

2. Enfeksiyon Taşları

Üriner sistem taşlarının yaklaşık %10-15'ini oluşturan enfeksiyon taşları üriner sistem taşları içerisinde önemli bir grubu oluşturmaktadır. Enfeksiyon taşlarının temel yapısını magnezyum amonyum fosfat hekzahidrat ($MgNH_4PO_4 \times 6H_2O$) oluşturmakta ve bu taşlar, ek olarak karbonat apatit ($Ca_{10}[PO_4]_6 \times CO_3$) şeklinde kalsiyum fosfat içerebilmektedir. Enfeksiyon taşı oluşumu için idrar yollarının üreaz aktivitesi olan mikroorganizmalarla enfeksiyonu gereklidir. En yaygın üreaz üreten patojenler Proteus, Klebsiella, Pseudomonas ve Staphlylococcus türleridir. Enfeksiyon taşları sıklıkla persistan veya rekürren idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Trinchieri A et al. Epidemiology in Stone Disease. K.S. C.P. Segura JW, Pak CY, Preminger GM TD, editor. Paris: Health Publications; 2003.
2. Bayrak Ö, Önem K, Seçkiner İ, Sirtbaş A, Erturhan S, Aşçi R, et al. Comparison of demographic data in patients undergoing Percutaneous Nephrolithotomy in Southeastern Anatolia and the Black Sea region: A multicenter study. Turkish J Urol. 2014;40(1):31–4.
3. Muslumanoglu A, Binbay M, Yuruk E, Akman T, Tepeler A, Esen T, et al. Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey. I: Changing characteristics of urolithiasis. Urol Res. 2011;39(4):309–14.
4. Karagiannis A, Skolarikos A, Alexandrescu E, Basic D, Geavlete P, Maletta A, et al. Epidemiologic study of urolithiasis in seven countries of South-Eastern Europe: S.E.G.U.R. 1 study. Arch Ital di Urol e Androl. 2017;89(3).
5. Huang W, Chen Y, Carter S, Chang H, Lan C, Huang K. Epidemiology of upper urinary tract stone disease in a Taiwanese population: a nationwide, population based study. J Urol. 2013;189(6):2158–63.

6. C. Türk (Chair), A. Neisius, A. Petřík, C. Seitz, A. Skolarikos (Vice-chair), B. Somani, K. Thomas GG. EAU Guidelines: Urolithiasis | Uroweb. In 2020 [cited 2020 Jun 15]. Available from: https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/#note_9-11
7. Pearle M, Calhoun E, Curhan G. Urologic Diseases in America project: urolithiasis. J Urol. 2005;173:848–57.
8. Scales CJ, Smith A, Hanley J, Al. E. Prevalence of kidney stones in the United States. Eur Urol 2012;62:160–5. Eur Urol. 2012;62:160–5.
9. Pearle MS, Antonelli, Jodi A. MD, and Yair Lotan M. Urinary Lithiasis: Etiology, Epidemiology, and Pathogenesis. In: Campbell-Walsh Urology. 12th ed. Philadelphia; 2012. p. 1170–99.
10. Sarmina I, Spirnak J, Resnick M. Urinary lithiasis in the black population: an epidemiological study and review of the literature. J Urol 1987; 138:14–7. J Urol. 1987;138:14–7.
11. Bonzo JR, Tasian GE. The Emergence of Kidney Stone Disease During Childhood—Impact on Adults [Internet]. Vol. 18, Current Urology Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2017 [cited 2021 Jun 27]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28417430/
12. Tae BS, Balpukov U, Cho SY, Jeong CW. Eleven-year Cumulative Incidence and Estimated Lifetime Prevalence of Urolithiasis in Korea: a National Health Insurance Service-National Sample Cohort Based Study. J Korean MedSci. 2018;33(2):e13.
13. Pak CYC, Poindexter JR, Peterson RD, Koska J, Sakhaee K. Biochemical distinction between hyperuricosuric calcium urolithiasis and gouty diathesis. Urology [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2021 May 30];60(5):789–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12429297/
14. Luo W, Zhou Y, Gao C, Yan P, Xu L. Urolithiasis, Independent of Uric Acid, Increased Risk of Coronary Artery and Carotid Atherosclerosis: A Meta-Analysis of Observational Studies [Internet]. Vol. 2020, BioMed Research International. Hindawi Limited; 2020 [cited 2021 May 30]. Available from: /pmc/articles/PMC7053446/
15. Pearle MS, Antonelli JA, Lotan Y. Urinary Lithiasis: Etiology, Epidemiology, and Pathogenesis. In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Craig AP, editors. CAMPBELL-WALSH-WEIN UROLOGY. 12th Editi. Philadelphia: Elsevier B.V.; 2020. p. 2005–35.
16. Trinchieri A, Gambaro G. Recent advances in managing and understanding nephrolithiasis/nephrocalcinosis. F1000Research [Internet]. 2016 [cited 2021 Jun 6];5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27134735/
17. Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Kidney stones 2012: Pathogenesis, diagnosis, and management. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2012 Jun [cited 2021 Jun 6];97(6):1847–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22466339/
18. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Temel Üroloji Üriner sistem Taş Hastalığı. Güneş Kitapevi. 2007. 621–646 p.
19. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: Molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. Biomed Res Int. 2013;2013.
20. Khan SR, Canales BK, Dominguez-Gutierrez PR. Randall's plaque and calcium oxalate stone formation: role for immunity and inflammation [Internet]. Vol. 17, Nature Reviews Nephrology. Nature Research; 2021 [cited 2021 Jun 6]. p. 417–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33514941/
21. Matlaga BR, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. The Role of Randall's Plaques in the Pathogenesis of Calcium Stones [Internet]. Vol. 177, Journal of Urology. J Urol; 2007 [cited 2021 Jun 6]. p. 31–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17161996/
22. Kaneko K, Kobayashi R, Yasuda M, Izumi Y, Yamanobe T, Shimizu T. Comparison of matrix proteins in different types of urinary stone by proteomic analysis using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Int J Urol [Internet]. 2012 Aug [cited 2021 Jun 6];19(8):765–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22494008/
23. Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Kidney Stones 2012: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2021 Jun 6];97(6):1847–60. Available from: https://academic.oup.com/jcem/article/97/6/1847/2536535
24. Witting C, Langman CB, Assimos D, Baum MA, Kausz A, Milliner D, et al. Pathophysiology and treatment of enteric hyperoxaluria. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 6];16(3):487–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32900691/
25. Holmes RP, Assimos DG. The impact of dietary oxalate on kidney stone formation [Internet]. Vol. 32, Urological Research. Urol Res; 2004 [cited 2021 Jun 6]. p. 311–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15221245/
26. Wiederkehr MR, Moe OW. Uric Acid Nephrolithiasis: A Systemic Metabolic Disorder. Clin Rev Bone Miner Metab [Internet]. 2011 Dec [cited 2021 May 30];9(3–4):207–17. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25045326
27. Spivacow FR, del Valle EE, Negri AL, Fradinger E, Abib A, Rey P. Biochemical diagnosis in 3040 kidney stone formers in Argentina. Urolithiasis. 2015 Aug 28;43(4):323–30.
28. Sfoungaristos S, Hakim R, Katz R, Gofrit ON, Landau EH, Yutkin V, et al. Cystine Stones: A Single Tertiary Center Experience. J Endourol [Internet]. 2015 Mar 1

[cited 2021 Jun 6];29(3):362–6. Available from: http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/end.2014.0478

29. Iqbal MW, Shin RH, Youssef RF, Kaplan AG, Cabrera FJ, Hanna J, et al. Should metabolic evaluation be performed in patients with struvite stones? Urolithiasis [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 Jun 6];45(2):185–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27240693/

Taş Hastalığında Metabolik Değerlendirme

Bahadır TOPUZ, Murat ZOR, Selahattin BEDİR

66 Bölüm

GİRİŞ

Böbrek taşlarının dünya çapındaki sıklığı birçok ülkede özellikle son on yılda artmaktadır. Bu artışa temel olarak lif ve alkali bakımından zengin gıdaların alımının azalması ve rafine şeker, yağ, hayvansal proteinler ve sodyum alımının artmasıyla diyet alışkanlıklarındaki değişiklikler neden olmuştur. Taş oluşumunun diğer nedenleri arasında metabolik bozukluklara neden olan konjenital veya kazanılmış hastalıklar yer alır. Yaşamı boyunca ilk kez taş hastalığı tanısı alan ve tedavi olan kişilerin yaklaşık yarısında 10 yıl içerisinde taş hastalığı tekrarlamaktadır. En sık karşılaşılan kalsiyum oksalat taşı için tekrarlama olasılığı ilk bir yılda yaklaşık %10'dur. Taş oluşturucularda altta yatan nedenleri ve hastalıkları keşfetmek ve uygun tedaviyi uyarlamak için, metabolik değerlendirme yapmak son derece önemlidir. Bununla birlikte, ayrıntılı bir metabolik araştırma için hangi hastaların dikkate alınması gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur. Ayrıca hastaların ne zaman, nasıl ve ne sıklıkla değerlendirilmesi gerektiği de belirsizliğini korumaktadır.

METABOLİK DEĞERLENDİRMENİN AMAÇLARI VE BASAMAKLARI

Metabolik değerlendirme, litogenezden sorumlu potansiyel anomalileri belirlemeyi amaçlar. Belirli bir patolojiye bağlı taşları tanımlayabilir, uygun tedaviyi ortaya çıkarabilir, taş oluşumundan sorumlu risk faktörlerini belirleyebilir ve önleyici bir müdahale için temel oluşturabilir. Kapsamlı bir metabolik değerlendirmenin klinik, radyolojik ve biyokimyasal değerlendirme olmak üzere üç basamağı vardır.

Amerika ve Avrupa Üroloji Derneği (AUA ve EAU) kılavuzları, tüm ilk kez taş oluşturanlarda, tıbbi ve diyet öyküsünün alınmasını, idrar ve kan temel biyokimyasal incelemesinin yapılmasını ve radyolojik değerlendirme gerektiğini belirtmektedir. AUA kılavuzları en az bir kez taş saptanan hastalarda, EAU kılavuzları ise tüm ilk kez taş saptanan hastalarda kızılötesi spektroskopi veya X-ray kırınımı ile güvenilir bir taş analizini de önermektedir.

Metabolik değerlendirme yapmak için birçok endikasyon vardır. Anomali riskinin tekrarlayan taş oluşturucularda fazla olması

nedeniyle, birçok uzman tüm ilk kez taş oluşturuculardan sınırlı bir değerlendirme yapılmasını savunmaktadırlar. Kısa vadede nüks riskleri düşük olsa da, 10 yılda %50 olduğu tahmin edilmektedir ki idiyopatik kalsiyum taşı olan hastaların %60 kadarında hiperkalsiüri mevcuttur. Açıkçası, birkaç taş öyküsünden sonra başvuran hastalar, taş oluşum oranlarını azaltmak için uygun bir etiyolojik araştırmadan en çok fayda gören hasta grubudur.

Bilateral taş hastalığı, soliter böbrek gibi anatomik anomaliler, obstrüktif piyelonefrit veya gebelik sırasında taşı olan hastalar komplike taş grubunu temsil eder ki bu grubun araştırılması diğer başka bir taş atağı riskinin azaltılması konusunda önemlidir.

Klinik Değerlendirme

Amerika ve Avrupa Üroloji Derneği kılavuzları litogenik süreci anlamak ve idrar tahlilini yorumlamak için tüm taş oluşturuculardan ayrıntılı anamnez (kişisel ve tıbbi öykü, diyet, ilaç tedavisi öyküsü) alınması ve bu hastalara fizik muayene yapılmasını önermektedir. Kan ve idrar tahlilini, karşılık gelen bir öykü olmadan yorumlamak doğru değildir.

Yaşam tarzı faktörleri ve tıbbi durumlar taş hastalığına yatkınlık oluşturabilir ve bazı ek tetkikleri gereksiz kılabilir. Yetersiz diürez, özellikle düşük sıvı alımı veya yüksek ekstrarenal sıvı kaybı (örn. sıcak ortamlarda yaşayan veya çalışan kişiler) olan hastalarda belirgin olabilen ve etiyolojide sık görülen bir risk faktörüdür. Ayrıca ilk taş tanısında yaş, tıbbi öykü (idrar yolu enfeksiyonları, ishal, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kistik fibroz, kronik pankreatit, diyabet, renal tübüler asidoz (RTA) tip 1, hiperparatiroidizm, sarkoidoz, Sjögren's sendromu, kemik hastalığı) ve cerrahi öykü (fraktür, obezite cerrahisi, barsak rezeksiyonu) sorgulanmalıdır. Yine taş oluşumuna (amoksisilin, atazanavir, seftriakson, siprofloksasin, sülfametoksazol) veya taş oluşumunu indükleyen metabolik bozukluklara (proteaz inhibitörleri, karbonik anhidraz inhibitörleri, vitamin veya kalsiyum takviyeleri) neden olan ilaçlar gözden kaçırılmamalıdır.

Radyolojik Değerlendirme

Akut bir taş atağını değerlendirmek için kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) ve hatta ultrasonografi (USG) bile yeterli olabilir. Bununla birlikte, bir cerrahi müdahale planlarken veya tekrarlayan böbrek taşı ataklarını araştırırken, kontrastlı bir BT daha uygun olabilir ve önemli bilgileri ortaya çıkarabilir. Nefrokalsinozisin tanımlanması hiperparatiroidizm, hiperoksalüri veya RTA şüphesini akla getirecektir. Radyolojik değerlendirme ayrıca, taş hastalığından sorumlu veya onunla ilişkili anatomik anomalileri de ortaya çıkaracaktır. Bunlar arasında, sünger böbrek, at nalı böbrek, üreteropelvik bileşke darlığı veya vezikoüretral reflü sık karşılaşılanlardır. Bu anatomik anomaliler üriner staza neden olarak taş oluşumunu indükleyebileceği gibi aynı zamanda metabolik hastalıklarla da ilişkili olabilir.

Biyokimyasal Değerlendirme

Hastalar, taş oluşum koşullarını tam olarak yansıtması için, olağan diyet ve yaşam tarzları sırasında ve olağan ortamlarında incelenmelidir. Akut bir taş atağının veya müdahalesinin ardından metabolik değerlendirme hemen yapılmamalıdır. Böbrekteki yüksek basınçlar ve NSAİİ kullanımı, kalsiyum geri

emilimini engelleyen bazı tübüler modifikasyonlara sebep olabilir. Bu durum birkaç hafta sürebilir ve değerlendirme sonuçlarını etkileyebilir. Ayrıca taş olayını takip eden günler hastanın olağan yaşam tarzını genellikle kesintiye uğratır ve gerçek değerlendirmeyi engelleyebilir. Bütün bu nedenlerden dolayı, metabolik değerlendirme için taş atağından sonra 6-8 hafta beklenmesi önerilir. Ancak, akut bir olay sırasında alınan bazı kan testlerinin de (örn. kalsiyum) genellikle güvenilir olduğu unutulmamalıdır.

Asemptomatik ve obstrüktif olmayan böbrek taşlarının varlığında herhangi bir tedaviden önce değerlendirmenin yapılması taşın oluştuğu ortamı tam olarak yansıtacağından daha güvenilir bir değerlendirme yapılmasına olanak sağlayacaktır. Bazı uzmanlar, herhangi bir anormalliği vurgulamak için biri hafta içi diğeri hafta sonu olmak üzere iki ayrı tam metabolik değerlendirme yapılmasını önermektedir. Ancak hafta sonu yapılan tek bir idrar toplama, anomalilerin %90'ından fazlasının tanımlanmasına olanak tanır. İlk taş atağından sonra sınırlı bir değerlendirme genellikle kabul edilebilir. Bununla birlikte, komplike taş vakalarında daha eksiksiz bir değerlendirme, daha fazla anomalinin tanımlanmasına izin verir ve daha spesifik bir tedavi planını sunar. Basitleştirilmiş ve tam metabolik değerlendirme karşılaştırması **Tablo 1**'de görülmektedir. Metabolik değerlendirme sonuçlarının yorumlanması **Tablo 2**'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Basitleştirilmiş ve tam metabolik değerlendirme

	Sınırlı değerlendirme	Tam değerlendirme
Kan	Kreatinin	Sınırlı değerlendirme +
	Üre	Glukoz
	Sodyum	Magnezyum
	Potasyum	Bikarbonat
	Klor	Proteinler
	Kalsiyum	Parathormon
	Albumin	
	Fosfor	
	Ürik asid	
	Karbondioksit	
24 Saatlik İdrar Toplama	Volüm	Sınırlı değerlendirme +
	Kreatinin	Potasyum
	Kalsiyum	Fosfor
	Sodyum	Klor
	Oksalat	Magnezyum
	Sitrat	Amonyum
	Ürik asid	Üre
		Sistin
Spot Sabah İdrarı	pH	Sınırlı değerlendirme +
	Kültür	İdrar dansitesi
	Kristalüri	
Taş Analizi	Evet	Evet

Tablo 2. Metabolik değerlendirme sonuçlarının yorumlanması

Değerler	Anormallikler	Etiyoloji
Kan		
Kalsiyum	>2.6 mmol/L	Primer hiperparatiroidizm
		Sarkoidoz
		Tiroid hastalığı
		Paget hastalığı
		Tümörler veya metastaz
		Yüksek kalsiyum veya D vitamini alımı
Fosfor	<0.8 mmol/L	Primer hiperparatiroidizm
		Böbrekten kaçak
Açlık glukozu	>6 mmol/L	Diyabet
		Metabolik sendrom
		Myeloproliferatif sendromlar
Ürik asid	>420 umol/L (E)*	Gut
	>360 umon/L (K)*	Metabolik sendrom
24 Saatlik İdrar Toplama		
Kreatinin	<9 (K) veya 13 (E)* mmol/gün	Yetersiz idrar toplama
	>13 (K) or 18 (E)* mmol/gün	Yetersiz idrar toplama
Diürez	<2–2.5 L	İdrar dilüsyon yetersizliği
Kalsiyum	>0.1 mmol/kg/gün	Normal kalsemi ile:
		Yüksek kalsiyum veya D vitamini alımı
		Enterik
		Resorptif (osteoporoz veya immobilizasyon)
		Böbrekten kaçak
		İlaçlar (asetazolamid veya steroidler)
		Sünger böbrek
		Yüksek sodyum veya protein alımı
		İdiyopatik
		Hiperkalsemiye sekonder
	>3.8 mmol/L	İdrar dilüsyon yetersizliği
Üre	>5.5 mmol/kg/gün	Yüksek protein alımı
Ürik asid	>4.8 mmol/L (E)*	Hiperürisemi
	>4.2 mmol/L (K)*	
	>2.5 mmol/L	İdrar dilüsyon yetersizliği
Sodyum	150–200 mmol/gün	Yüksek tuz alımı (>9 g/gün)
pH (spot idrar)	<5.5	Asidite ürik asit taşına yol açar
	>6.5	Brushit taş oluşumunu destekler
Oksalat	>0.45 mmol/L/gün	Yüksek alım
		C vitamini alımı
	>0.3 mmol/L/gün	İdrar dilüsyon yetersizliği
	0.45–1 mmol/L	Bağırsak emilim bozukluğu
	>1 mmol/gün	Primer hiperoksalüri
Sitrat	<1.5–2.5 mmol/gün veya Sitrat/Kalsiyum <0.3	Yüksek protein alımı
		Metabolik asidoz
		Hipokalemi
		Renal tübüler asidoz
* E: erkek, K: kadın		

Kan Biyokimyası

Kan değerlerindeki farklılıklar genellikle önemli sorunlarla ilişkilidir ve daha fazla araştırma yapılmasını zorunlu kılar. Bu nedenle uygun yönlendirme, atılması gereken en önemli adımdır.

Kreatinin

Üriner obstrüksiyon olmaksızın yüksek kreatinin seviyelerinde böbrek yetmezliğinin araştırılması için nefroloji görüşünün alınması gereklidir.

Kalsemi

Hiperkalsemi nadirdir, ancak mevcut olduğunda primer hiperparatiroidizm, sarkoidoz, aşırı kalsiyum veya D vitamini alımı, kemik metastazları, tümörler, Paget hastalığı ve diğer endokrin bozukluklar gibi önemli problemler açısından uyarıcıdır.

Parathormon

Rutin değerlendirmenin bir parçası olmamalıdır. Bilinen hiperkalsemi veya kalsiyum fosfat taşları gibi yüksek şüphe durumunda istenmelidir.

Ürik asit

Obez hastalarda yüksek ürik asit seviyeleri yaygındır. Gut ile ilişkili olabilir. Gutsuz hiperürisemi, ürik asit taşı oluşumunu destekler. Her ikisi de metabolik sendromla ilişkili olabilir (aşağıdaki tıbbi durumlardan üçünün birlikte ortaya çıkması: abdominal obezite, yüksek kan basıncı, yüksek açlık plazma glukozu, yüksek serum trigliseritleri ve düşük ve yüksek yoğunluklu kolesterol (HDL) seviyeleri). Nadir bir durum olan hipoürisemi, Fanconi sendromundan ve diğer tübüler defektlerden kaynaklanabilir.

Açlık glukozu

Bir taş epizotundan sonra tip 2 diyabetin bulunması, esas olarak metabolik sendrom ile ilişkilidir ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Yüksek kan şekeri genellikle hiperürisemi ve ürik asit taşları ile ilişkilidir.

Fosfat

Kalsiyum taşlarında biraz düşük fosfat seviyesi görülebilir. Bununla birlikte, yüksek kalsiyum ile ilişkilendirildiğinde hiperparatiroidizmi düşündürür. Normal bir kalsiyum seviyesinde hipofosfatemi, esas olarak kalsiyum fosfat taşlarıyla ilişkili olduğundan, proksimal bir tübülopatiyi düşündürür.

Asidoz

Düşük bikarbonatlar veya metabolik asidoz, renal tübüler asidozu düşündürür ve azalmış idrar sitrat seviyeleri ile taş oluşumunu destekler.

Potasyum

Hipokalemi, çok sayıda böbrek probleminin habercisidir ve daha çok nefroloji değerlendirmesi gerektirir.

24 Saatlik İdrar Toplama

Kreatinin

Kreatinin üretimi ve atılımı sabit olduğundan, 24 saatlik idrarda kreatinin düzeyi, idrar toplama işleminin iyi yapılıp yapılmadığını doğrulamayı sağlar. Spesifik aralıkların (erkeklerde 9-15 mmol/L ve kadınlarda 13-18 mmol/L) dışındaki bir kreatinin değeri, yetersiz idrar toplanmasını gösterir.

İdrar volümü

İdrarda çözünen maddeleri seyreltmek, taş oluşumu riskini azaltmak için ana yöntem-

lerden biridir. 2-2.5 L/gün'den daha az idrar yapan hastalar, daha yüksek litogenez riski altındadır ve bu da hastaların günlük su alımlarını artırma ihtiyacını vurgulamaktadır.

Kalsiyum

Hiperkalsiüri 0.1 mmol/kg/gün'den fazla (70 kg'lık bir hasta için ortalama 7 mmol/gün) kalsiyum itrahı olarak tanımlanır. Mutlak kalsiyum atılımından daha da önemlisi, idrardaki yüksek kalsiyum konsantrasyonu taş oluşumu için önemli bir risk faktörüdür. Aşırı doygunluğu önlemek ve litogenez ve tekrarlama riskini azaltmak için kalsiyum konsantrasyonu 3.8 mmol/L'nin altında tutulmalıdır. Hiperkalsemi hemen hemen her zaman hiperkalsiüri ile ilişkilidir. Normal kalsemik hiperkalsiüri, kalsiyum taşı olan hastaların %30-60'ında görülür ve yüksek kalsiyum veya D vitamini alımına, yüksek proteinli diyete, asetazolamid veya steroid tedavisine, sünger böbreklere sekonder olabileceği gibi idiyopatik de olabilir. Düşük kalsiyum diyeti ile hiperkalsiüri arasında tanımlanabilir başka bir neden olmaksızın bir tutarsızlık saptandığında, kalsiyum büyük olasılıkla kemiklerden geldiğinden, kemik mineral yoğunluğu değerlendirmesi ile osteoporoz için bir araştırma başlatılmalıdır.

Sodyum

Diüretik tedavisi olmaksızın 24 saatlik yüksek idrar sodyum atılımı (>150–200 mmol/gün), diyetteki aşırı sodyuma (>9 g/gün) sekonderdir ve kalsiürinin önemli bir nedenidir. Yüksek sodyum atılımı varlığında hiperkalsiüri, başlangıçta diyet değişiklikleri ile yönetilmelidir.

Üre

5,5 mmol/kg/gün'den daha yüksek üre düzeyi, 1 g/kg/gün'den fazla protein alımını temsil eder, bu da her tür taş oluşumunda rol oynayan bir faktördür. İdrar üresi (mmol/gün) 0.21 ile çarpılıp ağırlık (kg) ile bölünerek protein alımı g/kg/gün olarak hesaplanır.

Ürik asit

Yüksek idrar ürik asit düzeyi (erkekler için >4.8 mmol/gün ve kadınlar için >4.2 mmol/gün) aşırı protein alımına, tip 2 diyabete veya diğer yaygın olmayan hastalıklara ikincildir. Düşük idrar çıkışına bağlı olarak yüksek ürik asit konsantrasyonu (>2.5 mmol/L) da taş kristalleşmesini kolaylaştırır.

Oksalat

Normal oksalüri genellikle 0.45 mmol/gün ile sınırlıdır ancak litogenik risk 0.3 mmol/L'den daha yüksek konsantrasyonlarda artar. Hiperoksalüri genellikle oksalat içeren gıda (kola, fındık, bitter çikolata, ravent, ıspanak…) veya aşırı C vitamini alımına bağlı olarak görülür. Majör hiperoksalüri (>1 mmol/gün) genellikle primer hiperoksalüri veya malabsorpsiyon problemlerinde görülür, bu da kalsiyum emiliminde azalmaya ve oksalat emiliminde artışa neden olur. Hiperoksalüri ayrıca bağırsak yoluyla oksalat emilimini azaltan bir bakteri olan Oxalobacter formigenes'in yokluğundan da kaynaklanabilir.

Sitrat

Sitrat önemli bir litogenik inhibitördür. Düşük atılım (<1.5 mmol/24 saat) taş oluşumunu destekler. Daha da önemlisi, sitrat/kalsiyum oranı <0.3 ise kalsiyum taşları için

yüksek risk oluşturur. Hipositratüri çoğunlukla idiyopatiktir, ancak ishal, yüksek protein alımı, metabolik asidoz veya bazı ilaçlardan (diüretikler veya karbonik anhidraz inhibitörleri) kaynaklanabilir.

Fosfor ve Magnezyum

Hem kanda hem de idrarda elektrolitler, fosfor, magnezyum ve kalsiyumdaki anormallikler, tübüler defektlerin veya kalıtsal hastalıkların teşhisini sağlar. Bu durumda nefroloji görüşü alınmalıdır.

Spot Sabah İdrarı

pH

5.5'ten düşük bir pH, ürik asit taşlarının oluşumu artırır ve yüksek idrar ürik asit seviyelerinden ziyade bu taşların oluşumundan sorumlu olan ana faktördür. 6.5'ten daha yüksek bir pH genellikle kalsiyum fosfat taşlarıyla ilişkilidir. 7'den daha yüksek bir pH ise üreaz üreten organizmaların varlığından kaynaklanır ve enfeksiyon taşları ile ilişkilidir.

İdrar dansitesi

Sabah idrar örneğinde 1.020'den daha yüksek idrar dansitesi, gece aşırı idrar konsantre edildiğini gösterir.

İdrar kültürü

Proteus gibi üreaz üreten organizmaların varlığı, enfeksiyon taşlarının varlığını düşündürür.

Kristalüri

Optimal ortamda, toplandıktan hemen sonra taze idrarda gerçekleştirildiğinde, kristal analizi aktif litogenezin belirlenmesine yardımcı olabilir. Ancak klinik ortamda bu nadiren mümkündür ve kristal analizi genellikle yanlış pozitiftir.

TAŞ TÜRLERİ VE TAŞ ANALİZİ

Taş analizi, taş hastalığının metabolik değerlendirmesinde zorunlu bir adımdır. Tek başına taşın doğasının tanımlanması, nedensel koşulun kendi başına tanımlanmasına yardımcı olabilir **(Tablo 3)**.

Tablo 3. Taş bileşimi ve nedenleri

Taş Tipi	Nedenleri
Kalsiyum oksalat monohidrat (whewellit)	Hiperoksalüri
	Sünger böbrek
Kalsiyum oksalat dihidrat (weddellit)	Hiperkalsiüri
Ürik asid	Düşük idrar pH'ı
	Metabolik sendrom
	Yüksek ürik asit atılımı
Kalsiyum fosfat (karbapatit)	Enfeksiyon
	Hiperkalsiüri
	Primer hiperparatiroidizm
	Yüksek idrar pH'ı
Kalsiyum fosfat (brushit)	Hiperkalsiüri
	Primer hiperparatiroidizm
	Sünger böbrek
Struvit	Üreaz üreten organizma
Sistin	Sistinüri
Protein	Kronik piyelonefrit
	Uyuşturucuyla ilgili
	Kan pıhtısı
	Kronik diyaliz
Karışık tip	Çeşitli sebepler

İlk ataktaki taş, özellikle kalıtsal durumların daha olası olduğu pediatrik vakalarda

analiz edilmelidir. Diyet değişiklikleri ve koruyucu tedaviler sonrasında doğaları değişebileceğinden, sonraki ataklardaki taşların analizi de gerçekleştirilmelidir.

Sistin taşları, ksantin, 2,8-dihidroksiadenin, strüvit, amonyum ürat veya ilaç taşları gibi belirli taş türleri doğrudan nedensel koşullarla bağlantılıdır. Metabolik değerlendirmeleri ve yönetimi daha karmaşık olduğu için sistin taşı oluşturucuların bir ürolog tarafından takip edilmesi gerekir. Enfeksiyon ve ürik asit taşları gibi diğer tipler daha kolay takip edilebilir.

Kalsiyum oksalat (CaOx) taşları en sık görülen tiptir. Bununla birlikte, CaOx monohidrat ve dihidrat arasında ayrım yapmak, daha kesin müdahalelerin önerilmesine yardımcı olacaktır. CaOx monohidrat genellikle hiperoksalüri ile ilişkilidir, esas olarak diyet dengesizliklerinden veya hidrasyon eksikliğinden kaynaklanır. Bununla birlikte, CaOx dihidrat, hiperkalsiüri ile daha sık ilişkilidir ve hastaları değerlendirmek için uygun bir idrar toplanması gereklidir.

Kalsiyum fosfat taşları çeşitli nedenlerle ilişkili olabilir. Brushite taşı varlığında, primer hiperparatiroidizme sekonder hiperkalsemi veya distal renal tübüler asidoz düşünülmelidir. Medüllar sünger böbrek şüphesi olabilir. Brushite yerine karbapatit taşlarında da bu tanılar düşünülebilir ancak idrar yolu enfeksiyonu ve renal tübüler asidoz daha olası nedenlerdir.

Karışık tip taşlar, ya kombine koşullara (örn., hiperkalsiüri ve hiperoksalüri) ya da çeşitli taş türlerinden (örn., hiperkalsiüri) sorumlu bir duruma sekonderdir. Ayrıca, taş morfolojisinin analizi, esas olarak nidus veya bir Randall plağının tanımlanması, belirli bir nedenin araştırılmasına yardımcı olabilir. Bir taş, çeşitli bileşimlerin birkaç katmanından oluşuyorsa, her bir katman, zamanla hastanın diyetindeki, ilaçlarındaki veya durumundaki değişiklikleri yansıtabilir. Bununla birlikte, uygun morfoloji değerlendirmesine izin vermek için intakt bir taşa ihtiyaç vardır.

Taş analizi ve metabolik değerlendirme her zaman mükemmel uyum sağlamayabilir, ancak ana taş türlerini ayırt etmeye yardımcıdır. Hem metabolik değerlendirmeyi hem de taş analizini tekrarlamak bazen farklı sonuçlar doğurabilir.

TAKİP

Avrupa ve Amerika Üroloji kılavuzları, metabolik değerlendirmenin nasıl, ne zaman ve ne sıklıkla yapılması gerektiği konusunda farklılık gösterir, çünkü bu konuda yayınlanmış çok az kanıt vardır. Taş analizi, EAU kılavuzlarına göre daha ileri teşhis ve yönetim kararları için bir köşe taşı olmakla birlikte, AUA kılavuzlarına göre ise izleyerek önleyici tedbirleri yönlendirmek için bir araçtır. Son kılavuzlar ayrıca 24 saatlik idrar analizi için daha az seçicidir. Buna karşılık, EAU yönergeleri, daha sıkı bir takip önermektedir. Takiplerde hastalara yol gösterecek litogenik sürecin anlaşılması için perioperatif taş tanıma ve 24 saatlik idrar analizi yapılması desteklenmelidir.

Hastaların metabolik profili zamanla değiştiğinden, idrar toplamanın birkaç yıl boyunca tekrarlanması gereklidir. Asemptomatik bir hastada, taş büyümesini veya yeni oluşumunu değerlendirmek için yılda bir kez veya taş aktivitesine bağlı olarak düz karın röntgeni veya USG yapılabilir. Mümkün olduğunda taş analizi tekrarlanmalıdır.

SONUÇ

Taş oluşturucuların sınıflandırılması, tıbbi ve yaşam tarzı öyküsü, fizik muayene, temel idrar ve kan analizi, radyolojik muayene ve ameliyat sonrası taş analizine dayanmalıdır. İkincisi, hastanın metabolik geçmişini içerdiği ve nüks riskini tanımladığı için son derece önemlidir. Risk faktörlerinin yokluğunda, uygun sıvı alımı, dengeli beslenme ve yaşam tarzı tavsiyelerini içeren önleyici bireyselleştirilmiş önlemler yeterlidir. Risk faktörleri söz konusu olduğunda, altta yatan hastalıkları dışlamak ve taşa özgü nüksü önlemek için genişletilmiş, bireyselleştirilmiş bir metabolik değerlendirme yapılmalıdır. Daha sonra taş oluşturanların metabolik tetkik ve takip sıklığı taşın tipine, hastalığın şiddetine, hastanın komorbiditelerine ve kullandığı ilaçlara göre ayarlanmalıdır.

Günümüzde metabolik profillerin yorumlanmasına yardımcı olmak için web tabanlı araçlar ve akıllı telefon uygulamaları hazır hale getirilmiştir. Ürologlar, metabolik değerlendirmeyi uygun olmayan beslenme ve yaşam tarzı alışkanlıklarının yanı sıra önemli metabolik hastalıkları belirlemek için bir tarama aracı olarak düşünmelidir. Bu değerlendirmeyi yaparak, taşlarla ilişkili sistemik hastalıkları tedavi etmek zorunluluğu olmasa da, üroloji uzmanları en azından önemli sağlık sorunları olan hastaları tanımlayabilir ve sevk edebilirler. Yine metabolik bir değerlendirme yaparak hastalarına taş hastalıklarının ve genel sağlık durumlarının kapsamlı bir yönetiminin yapılmasına öncü olabilirler.

KAYNAKLAR

1. Romero V, Akpinar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. Rev Urol. 2010; 12(2-3): e86-96.
2. Morgan MS, Pearle MS. Medical management of renal stones. BMJ. 2016; 352: i52.
3. De Coninck V, Keller EX, Traxer O. Metabolic evaluation: who, when and how often. Curr Opin Urol. 2019; 29(1): 52-64.
4. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, et al.; American Urological Assocation. Medical management of kidney stones: AUA guideline. J Urol. 2014; 192(2): 316-324.
5. Türk C, Neisius A, Petrik A, et al. Diagnostic evaluation. Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology. 2020; 38-58.
6. Eisner BH, Sheth S, Dretler SP, Herrick B, Pais VM Jr. Abnormalities of 24-hour urine composition in first-time and recurrent stone-formers. Urology. 2012; 80(4): 776-779.
7. Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. Semin Nephrol. 2008; 28(2): 120-132.
8. Letavernier E, Traxer O, Daudon M, et al. Determinants of osteopenia in male renal-stone-disease patients with idiopathic hypercalciuria. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6(5): 1149-1154. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. Drugs. 2018; 78(2): 163-201.
9. Letendre J, Cloutier J, Villa L, Valiquette L. Metabolic evaluation of urinary lithiasis: what urologists should know and do. World J Urol. 2015; 33(2): 171-178.
10. Smith-Bindman R, Aubin C, Bailitz J, et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. N Engl J Med. 2014; 371(12): 1100-1110.
11. Gambaro G, Fabris A, Puliatta D, Lupo A. Lithiasis in cystic kidney disease and malformations of the urinary tract. Urol Res. 2006; 34(2): 102-107.
12. 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(4): 1607-1612.
13. Worcester EM, Coe FL. Clinical practice. Calcium kidney stones. N Engl J Med. 2010; 363(10):954-963.
14. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. Kidney Int. 2004; 65(2): 386-392.
15. Reddy ST, Wang CY, Sakhaee K, Brinkley L, Pak CY. Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism. Am J Kidney Dis. 2002; 40(2): 265-274.

16. Parks JH, Worcester EM, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. Clinical implications of abundant calcium phosphate in routinely analyzed kidney stones. Kidney Int. 2004; 66(2):777-785.

17. Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B, Pearle MS. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. Am J Med. 2003; 115(1): 26-32.

18. McPhail EF, Gettman MT, Patterson DE, Rangel LJ, Krambeck AE. Nephrolithiasis in medullary sponge kidney: evaluation of clinical and metabolic features. Urology. 2012; 79(2): 277-281.

19. Kuo RL, Lingeman JE, Evan AP, et al. Urine calcium and volume predict coverage of renal papilla by Randall's plaque. Kidney Int. 2003; 64(6): 2150-2154.

20. Torricelli FC, De S, Liu X, Calle J, Gebreselassie S, Monga M. Can 24-hour urine stone risk profiles predict urinary stone composition? J Endourol. 2014; 28(6): 735-738.

21. Friedlander JI, Moreira DM, Hartman C, Elsamra SE, Smith AD, Okeke Z. Age-related changes in 24-hour urine composition must be considered in the medical management of nephrolithiasis. J Endourol. 2014; 28(7): 871-876.

Taş Hastalığında Görüntüleme Yöntemleri

Halil Ferat ÖNCEL, Ayhan VERİT

67 Bölüm

Üriner sistem taş hastalığı tanısında; hikâye, laboratuvar tetkikleri ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır. Taş varlığını kesin olarak göstermek tanının en önemli araçlarından biri olan radyolojik incelemeler ile olur. Bunun yanında, taşların yer, sayı, boyut ve sertliği hakkında da bilgiler edinilir. Ayrıca renal fonksiyonunun ne derece etkilendiği ve hidronefroz, piyonefroz gibi üriner sistemde oluşan patolojik durumlar tespit edilip elde edilen bilgiler ışığında taş hastalığının tedavi planlaması yapılır. Üriner sistem taş hastalığı (ürolitiazis) polikliniklerde yaygın görülen bir sorundur. Hastalar klasik olarak renal kolik ve hematüri semptomları ile başvurabilirler. Asemptomatik olabilir veya belirsiz karın ağrısı, akut karın veya yan ağrısı, mide bulantısı, idrar aciliyeti veya sıklığı, idrara çıkma zorluğu, penis ağrısı veya testis ağrısı gibi atipik semptomlara sahip olabilirler. Ürolitiazis şüphesi olan hastalar, taş olup olmadığını belirlemek ve üriner obstrüksiyon belirtilerini (hidronefroz gibi) değerlendirmek için bir görüntüleme çalışmasından geçmelidir. Bir taş tespit edilirse, spontan düşürme olasılığını tahmin etmek ve tedaviyi yönlendirmek için taş boyutu ve konumu kullanılır. Ek olarak, bilgisayarlı tomografide (BT) bir taşın yoğunluğu ve görünümü bazen tedavi şeklini seçmede önemli olan mineral bileşimini tahmin etmek için kullanılabilir. Renal kolik şüphesi olan bir hastayı görüntülemenin artıları şunları içerir: tanıyı doğrulamak, taş boyutu ve yeri hakkında bilgi edinmek, üriner sistem hastalıkları ile ilgili komplikasyonları teşhis etmek ve renal koliği taklit eden olası bozuklukları ekarte etmek.

DİREK ÜRİNER SİSTEM GRAFİSİ

Direk üriner sistem grafisi (DÜSG) özellikle üriner sistem taşlarının görüntülenmesi için geliştirilmiş klasik bir radyografik çekim yöntemidir. DÜSG, düşük maliyetli, kolay ulaşılabilir ve doktorların genelde aşina olduğu görüntüleme yöntemidir. DÜSG çekiminde hasta supin pozisyona alınır. Dijital dedektör hastanın sırt tarafında, tüp ön tarafta olarak ksifoid-simfiz pubis arası mesafe grafiye dahil olacak şekilde, dedektör alt ucu simfizis pubis'in üst kenarının 4

cm kadar altına gelecek şekilde, maksimum yumuşak doku kontrastı için düşük voltaj kullanılarak (60- 65 kV), dijital depolamaya alınır. DÜSG'de böbreklerin görülebilmesini sağlayan yapı perirenal yağ dokusudur. Yağ dokusunun ışın geçirgenliği böbrekten daha fazla olmasından dolayı iki doku arasında dansite farklılığı (kontrast) oluşur. Bu nedenle böbrek seçilebilir hale gelir. Böbreklere ait dansiteye bakılarak konumları, boyutları ve konturları değerlendirilebilir. Grafide ayrıca mesane, psoas kaslarının konturları, aksiyal iskeletin büyük bölümü, patolojik ve fizyolojik kalsifikasyonlar, batın içi intestinal gaz dağılımı ile akciğer bazalleri değerlendirilir. Bunların haricinde üriner sistem dışı kalsifikasyonlar da DÜSG'de tespit edilebilir ve genellikle taş ile karışabilir. Bunlardan en yaygın olanları flebolitler ve kalsifiye mezenterik lenf nodlarıdır. DÜSG'ün böbrek taşı hastalığının değerlendirilmesinde kullanımı, BT'nin daha yaygın kullanılması nedeniyle (özellikle düşük doz BT) son zamanlarda azalmıştır. Böbreklerin, üreterin ve mesanenin düz karın radyografisi, ürolitiazisin saptanması için duyarlı değildir, çünkü birçok idrar yolu taşı radyoopak değildir ve birçok radyoopak taş, bağırsak içeriğinin idrar yolunun üzerine çıkmasıyla kolayca gizlenebilir. Ancak maliyet, erişim ve radyasyon dozu endişeleri bu tekniğin BT'ye göre avantajlarıdır. DÜSG'ün üriner sistem taş hastalığının tanısında ve lokalizasyonunun tespitinde sensitivitesi %45-80, spesifitesi %80-90'dır, çünkü görüntüleme taşın kalsifikasyon özelliğine bağlıdır. DÜSG'de yoğun radyo-opak özellikte olan kalsiyum okzalat ve kalsiyum fosfat taşları daha rahat saptanabilmektedir. Ürik asit taşları ya hiç görünmez ya da çok silik gölge verirler. Sistin taşları silik görünürler. Matriks taşları DÜSG'de saptanamaz. Ayrıca, hafif/orta düzeyde radyo-opak olan sistin ve strüvit taşları da özellikle iyi bağırsak temizliği yapılan çocuklarda DÜSG'de görülmektedir. Büyük taşlar kolaylıkla görülebildiği halde, fekal materyal, bağırsak gazı ve kemiklere ait yapıların (vertebraların transvers proçesleri ve sakrum) süperpozisyonu nedeniyle küçük taşlar gözden kaçabilir. Çapı 5 mm'den büyük ve BT atenüasyon değeri 300 HU'nün üzerinde olan üriner kalküller direk radyografide saptanabilir.



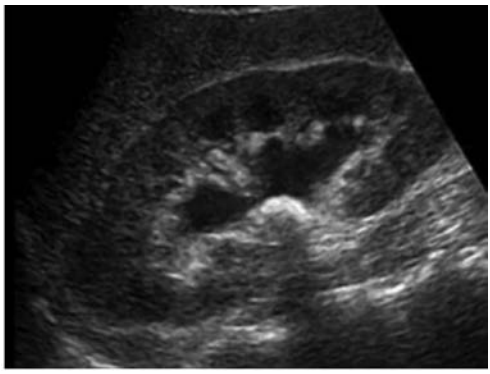
Resim 1. Direk üriner sistem grafisi, sağ böbrek taşı

Direk üriner sistem grafisi zaman zaman ürolitiazisli hastaların tanısında yardımcı olarak kullanılmıştır. DÜSG, konservatif tedavinin ilerlemesini, aralıklı taş büyümesini ve stent pozisyonunu değerlendirmek için ultrasonografi (US) ile birlikte kullanıldığında en iyisidir.

ULTRASONOGRAFİ

Böbrek ve mesane US'si hidronefrozu ve üreter jetlerinin simetrisini saptayarak dolaylı olarak renal kolik teşhisine yardımcı olabilir. US, bir hastanın tek taraflı veya iki taraflı hidronefrozu olup olmadığını belirleyebilir ve nadiren üreter taşlarının varlığını görselleştirebilir. Üriner taş hastalığında taşın içeriği, ultrasonografik görünümü pek fazla etkilememektedir. Bu görüntüleme yöntemi hızlıdır, invaziv değildir ve hastayı radyasyona maruz bırakmaz; bu nedenle hamile hastada tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ek olarak, US'nin tekrarlayan doğası göz önüne alındığında, bu hastalarda kümülatif yaşam boyu radyasyon maruziyeti düşünülürken US düşünülmelidir. US'nin duyarlılığı düşüktür (%55) ve taşı doğru şekilde boyutlandıramaz. US'de ses dalgalarının kemik dokuyu geçmemesi bu yöntemin en önemli teknik sınırlamasıdır. Bu nedenle vücudun kemik ile kaplı kesimleri US ile izlenememektedir. Abdomende ise, bağırsakların gaz içeriği incelemeyi olumsuz biçimde etkilemektedir. Abdominal incelemelerin 6-8 saat açlık döneminden sonra yapılması, sindirim etkinliğini azaltarak bu sınırlamayı bir ölçüde giderebilmektedir. Böbrek US incelemesi sırasında hastanın nefesini tutması gerekir. İletişim problemi bulunan hastalarda (bilinci kapalı hastalar ya da entelektüel düzeyi çok düşük hastalar) inceleme teknik olarak yetersiz kalabilir.

Ultrasonografi, intravenöz ürografi (IVU) ile kombine edildiğinde bile taş tespiti için BT'den daha düşük sensitiviteye sahiptir. Bir yetişkinde US'de hidronefroz tespiti, obstrüksiyon seviyesinin doğru belirlenmesinde BT için bir endikasyondur.



Resim 2. US'de tespit edilen böbrek taşı ve hidronefroz.

Genişleme göstermeyen normal üreterler US'de görülemez. Üreterin geniş olması durumunda, US ile geniş üreter, obstrüksiyon düzeyine kadar takip edilmeli ve neden ortaya konulmalıdır. Bununla birlikte üreterlerin US ile takip edilmeleri uygulayıcı deneyimi gerektirir. US, genellikle orta üreterin sınırlı veya zayıf görüntülenmesi nedeniyle obez hastalarda zorlayıcı olabilir. Ayrıca US, 5 mm'den küçük böbrek veya üreter taşlarını gösterme konusunda sınırlı bir yeteneğe sahiptir. 5 mm'den küçük taşı olan hastaların ürolojik müdahale gerektirme olasılığı düşük olduğundan tespitinin klinik önemi tartışmalıdır.

Yöntemin başlıca dezavantajı ise uygulayıcıya göre değişen sonuçlar alınabilmesi, yani subjektivitesidir. US'de işlemi yapan kişinin tecrübesi büyük önem taşımaktadır. En tecrübeli eller bile distal üreter taşını gösteremeyebilir. US, taş hastalığının tespitinde sınırlı tanısal değere sahip olup, radyasyon içermemesi nedeniyle çocuk ve gebelerde güvenle kullanılabilmektedir.

İNTRAVENÖZ PYELOGRAFİ (İVP)

İntravenöz pyelografi intravenöz olarak kontrast uygulamasını ve uygulanan kontrast maddenin böbreklerde konsantre olup toplanması ve böbreklerin toplayıcı sistemine atılmasını takiben idrar yollarının X-ışını ile görüntülemesini sağlayarak böbrek fonksiyonu ve anatomisi hakkında bilgi veren tanısal testidir. Kontrast madde sonrası böbreklerde oluşan dansite artımı sayesinde böbrek konumları, boyutları, parankim kalınlıkları ve toplayıcı yapıları net olarak görünür hale gelir. Bu özellikleriyle İVP hem morfolojik hem de fonksiyonel bilgi sağlar. İVP, intravenöz kontrast madde uygulanmadan önce ve sonra böbreğin, üreterlerin ve mesanenin radyografik olarak görüntülenmesini içerir. İVP iki farklı yöntem ile yapılabilir: bolus infüzyon veya damla infüzyon ürografisi. Bolus ürografi için 70 ila 100 mL 300 mmol/L iyonik olmayan kontrast maddenin hızlı damlatılması, toplayıcı sistemin daha kısa bir süre için görülebilmesine olanak sağlasa da, damla infüzyonundan daha fazla renal opaklaşmaya neden olur. Damla infüzyon genellikle daha büyük kontrast madde hacimleri (100 ila 130 mL) gerektirir ve bu yöntemde daha az görüntü alınması gerekir. İVP tekniğinin birçok varyasyonu mevcuttur. Bolus infüzyon tekniği; kontrastsız bir kontrol grafi çekimi ile başlar. 10 ve 20 dakikalık tam boy radyografiler ve mesanenin konik görüntüleri işeme öncesi ve sonrasını içine alacak şekilde tamamlanır. Teknik, her radyografi gözden geçirilirken bulgulara dayalı olarak değiştirilmelidir. Çünkü böbreklerin kontrast maddeyi toplatıcı sisteme atmasında bir gecikme olur ise üreterlerin görünür hale gelmesi için geç çekilen grafilere ihtiyaç olacaktır. Gerekir ise hasta yürütülmeli ya da pozisyonu değiştirilerek ardından grafileri çekilmelidir. Bu nedenle İVP zaman alıcı olabilir, intravenöz kontrast madde gerektirir ve bazen obstrüksiyonu lokalize etmek için 24 saatte gecikmeli görüntüleme gerektirir. Hidronefrozu teşhis eder, böbrek fonksiyonunu değerlendirir ve potansiyel olarak taşın konumunu gösterir. İVP, ultrason ile benzer bir duyarlılığa sahiptir. Bu nedenle genellikle birinci basamak tanısal görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaz. Tek böbreği olduğu bilinen hastalara kontrast madde hacimleri azaltılarak verilmelidir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrast madde atılımı ve dolayısıyla böbrek ve üreterin görselleştirmesi sınırlıdır. Kontrast maddelere aşırı duyarlılık, gebelik ve renal yetmezlik durumlarında İVP kontrendikedir. Orta veya ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda; atılımın büyük oranda azalması ve geçikmesi nedeniyle yeterli bilgi alınamaması ve kontrast maddenin böbrek yetersizliğini artırma etkisi nedeniyle İVP yapılmaması gerekir. Hafif böbrek yetmezliklerinde yeterli hidrasyonla beraber yapılır. İVP'de verilen kontrast maddenin yaklaşık %98'i böbreklerden (24 saat içinde), %2'si karaciğer ve bağırsaklardan atılır

İntravenöz pyelografinin taş hastalığı şüphelenilen olgulardaki ana rolü; düz grafideki kalsifikasyonların toplayıcı sistem ile ilişkisinin gösterilmesi ve obstrüksiyonun derecesinin belirlenmesidir. Kalsiyum taşlarının çoğu itrah edilen kontrast madde ile aynı dansitede olduğundan, taşın lokalizasyonunun doğru yapılabilmesi için DÜSG ile dikkatlice karşılaştırılmalıdır. Ürik asit taşı gibi radyolüsen taşlar direk grafi ile görül-



Resim 3. İntravenöz piyelografi, sol üreter alt uç taşı

meyip, toplayıcı sistemlerde dolum defekti şeklinde izlenirler. Üriner sistem taşlarının tanısında İVP'nin sensitivitesi %75-85, spesifitesi %90'dır. Tarihsel süreçte önemli bir süre boyunca ürolojik görüntülemede dayanak noktası olan İVP kullanımında, son yıllarda BT'nin kullanımındaki artışla bağlantılı olarak anlamlı bir düşüş görülmüştür. BT %100'lük bir duyarlılıkla üriner taş değerlendirmesi için İVP'yi geride bırakmıştır. BT'nin İVP'ye göre üstün tanısal performansı, artan hasta kabul edilebilirliği ve düşük doz teknikler kullanılarak eşdeğer veya daha düşük radyasyona maruz kalma, BT'nin İVP'ye göre tercih edilme sebepleridir.

Yöntemin tüm üriner sistemi birlikte değerlendirmesi, toplayıcı sistemleri ayrıntılı gösterebilmesi, obstrüksiyona hassas olması ve relatif olarak ucuz oluşu gibi avantajlarının yanı sıra bağırsak gazı ve kemik yapıların süperpozisyonu, radyolüsen taşları gösterememe, böbrek fonksiyonuna bağımlı olması, radyasyon mevcudiyeti ve kontrast madde kullanımı gibi de sınırlamaları mevcuttur. Günümüzde intravenöz piyelografinin kısıtlılıkları nedeniyle üriner sistem hastalıklarının değerlendirilmesinde US ve BT yaygın olarak kullanılmaktadır.

RETROGRAD PYELOGRAFİ

Retrograd pyelografi, sistoskopi ile yerleştirilmiş bir üreter kateterineden kontrast maddenin nazikçe verilmesiyle üreterlerin, renal pelvisin ve kalikslerin radyolojik olarak görünür hale gelmesiyle gerçekleştirilir. İVP'de toplayıcı sistemlerin ya da üreterlerin yeterince değerlendirilemediği durumlarda yapılır. İzotropik BT görüntüleme ve çok düzlemli rekonstrüksiyon nedeniyle retrograd pyelografinin rolü azalmıştır. Retrograd pyelografi, görüntülemede üst üriner yollarda dolum defektleri tespit edildiğinde ve tanısal belirsizliğin olduğu durumlarda, negatif endoskopik inceleme ve sitoloji analizinden sonra ve renal ve üreter litotripsi sonrası taş hastalığının değerlendirilme-

sinde ya da üst üriner sistem perkütan giriş öncesinde hala çok faydalı bir görüntüleme yöntemidir.

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT)

Bilgisayarlı tomografi, X ışınının bilgisayar teknolojisi ile birleşmesinin ürünüdür. Görüntüleri röntgenden çok daha ayrıntılıdır. Bütün organ ve dokuları ayrım yapmadan görüntüleyebilmesi yöntemin üstünlüğüdür. Dijital olması nedeniyle toplanan verilerden, ilgilenilen yapıları daha iyi gösteren değişik düzlemlerde görüntüler oluşturabilir (rekonstrüksiyon). Taş tespitini optimize etmek için kontrast madde olmadan taş protokolü BT (NKBT: Non-kontrast BT) yapılması tercih edilir. Üriner sistem taşlarını oldukça yüksek oranda saptayabilmekte, aksiyel ve koronal görüntüleme imkanı sayesinde taşın yeri de anlaşılabilmektedir. Radyografide radyolüsen olan ürik asit içeren taşlar da dahil olmak üzere tüm taş tipleri indinavir kullanımına bağlı olan taşlar hariç BT'de opak olarak görülmektedir. Abdominal kontrastsız BT, düşük radyasyonlu doz tarama protokolleri veya standart doz tarama protokolleri seçenekleri ile gerçekleştirilebilir. Düşük doz radyasyon taraması kullanılarak uygulanan kontrastsız abdominal BT taş şüphesi olan hastalar için daha çok tercih edilen yöntemdir. Böbrek ve üreter taşları için en yüksek tanısal doğruluğa sahiptir. Taş boyutu, yeri ve obstrüksiyon yeri hakkında bilgi sağlar. Abdominal kontrastsız BT böbrek fonksiyonunu değerlendiremez. Düşük doz radyasyon BT taraması yoksa veya hastanın kilosu erkeklerde 130 kg, kadınlarda 115 kg'ın üzerindeyse standart doz BT yapılmalıdır. Düşük ve standart BT taramaları, sırasıyla %94'ün üzerinde ve %97'nin üzerinde bir duyarlılık ve özgüllük ile benzer tanısal doğruluğa sahiptir..Düşük doz BT, üriner sistem taşlarını ve hematomu değerlendirmek için kullanılır. Düşük doz BT taş tespiti için İVP'dan daha hızlı, daha doğrudur, klinik sunumda taş hastalığını taklit edebilecek ekstraüriner lezyonları belirleyebilir ve potansiyel nefrotoksisiteyi önler. İndinavir sülfat gibi proteaz inhibitörlerinin neden olduğu taşlar veya saptamayı sınırlayan mukoid matris taşları dahil olmak üzere bazı taşlar BT'de yumuşak doku zayıflaması şeklinde görülür. Obstruksiyona yol açan bir taşa işaret eden belirtiler arasında hidronefroz, hidroüreter, ipsilateral böbrek büyümesi, perinefrik ve periüreteral yağ bükümü, perinefrik sıvı, üreter kenar işareti ve üreterovezikal ödem vardır. Kombine hidronefroz, hidroüreter ve perinefrik büküm, tıkayıcı bir idrar yolu taşı için %90'lık bir pozitif prediktif değere sahiptir. Alternatif olarak, bir kuyruklu yıldız abdominal veya pelvik kalsifikasyondan uzanan lineer veya eğrisel yumuşak doku yapısından oluşan işaret, kalsifikasyonun taştan ziyade floboliti temsil ettiğini gösterir. Spontan pasaj 2-4 mm taşlarda %76, 5-7 mm taşlarda %60, 7-9 mm taşlarda %48 ve 9 mm'den büyük taşlarda %25'ten az olur. Toplayıcı sistemde bir taşın olup olmadığı veya parapelvik kistleri hidronefrozdan ayırt etme konusunda şüphe varsa, intravenöz kontrast madde uygulaması potansiyel olarak endikedir.

Kontrastsız bilgisayarlı tomografi bize üriner sitemde taş olup olmadığını, varsa da yerini ve büyüklüğünü değerlendirebilme imkanı sunmanın dışında taşların üriner sistemdeki pozisyonu ve boyutlarına göre değişik tedavi seçenekleri tercih etmede de

yardımcı olmaktadır. Yapılan çalışmalar neticesinde taş cilt uzaklığı beden dışı ses dalgaları ile taş kırma (SWL: shock wave lithotripsy) başarısını etkileyen faktörlerden biri olduğu ve 10 cm'nin üzerinde taş cilt mesafesi saptanan hastaların SWL başarısının düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca NKBT ile taş dansite ölçümü de yapılabilmektedir. Taş dansitesi normal böbrek parankiminden, kan pıhtısından veya üreter tümöründen daha yüksektir. Dansitesine göre taş tipini belirlemek üzerine yapılan çalışmalar, dansitesi en yüksek olan taşların kalsiyum içeren taşlar olduğunu ve bunların dansitelerinin 800-1000 Hounsfeild ünitesi (HU) arasında değiştiğini göstermiştir. Sistin taşları 100-500 HU dansitesindedir. Ürik asit taşlarının dansitesi daha az olup; 300-900 HU arasındadır. Ancak bu değerler çeşitli tiplerde overlaping olabilmekte ve kimyasal analiz sonuçları ile de uyuşmayabilmektedir. Günümüzde taş dansitesi, taş tipini tahmin etmede değil taşın kırılabilme özelliklerini ön görme amaçlı kullanılmaktadır. Dansite arttıkça sertlik derecesi de artmakta ve SWL tedavisine yanıt azalmaktadır. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen bilgiler ışığında günümüzde genel olarak 1000 HU'dan daha düşük dansitedeki taşların SWL ile kırılması mümkün olan taşlar olduğu kabul edilir. DÜSG'de tespit edilemeyen taşlar, BT'de 200 HU'dan zayıf dansitede taşlardır.

Bilgisayarlı tomografinin bu özelliklerinden dolayı artık günümüzde düşük doz BT ile maruz kalınan radyasyon oranlarının azalması nedeniyle birçok merkezde DÜSG, İVP ve US'nin yerini BT almış durumdadır.

BT ÜROGRAFİ

Opak maddenin intravenöz enjeksiyonu sonrası BT çekilmesi yöntemi ise İVP'nin alternatifi bir yöntem haline gelmiştir. Çok



Resim 4. Nonkontrast BT aksiyel kesit, sağ böbrek taşı



Resim 5. Nonkontrast BT koronal kesit, sağ böbrek taşı

kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) teknolojisinin gelişmesiyle değişik fazlarda, tek nefes tutma süresinde böbrekler, üreter ve mesanenin görüntülenmesi mümkün olmaktadır. BT ürografi, idrar yolu taşlarının ve böbrek kitlelerinin değerlendirilmesi için mükemmel bir tekniktir. Üriner sistemin çok düzlemli görüntülenmesini kolaylaştırdığından her iki durum için de yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Tipik bir BT ürografi protokolü, hematürinin en yaygın ürolojik nedenleri, yani taşlar, böbrek kitleleri ve ürotelyal tümörler için tam değerlendirmeye izin veren üç aşamaya sahiptir..BT ürografi tetkiki kontrastsız, nefrografik ve ekskretuvar olmak üzere üç fazdan oluşmakta olup bu tetkikle böbrek parankimi, toplayıcı sistem ve vasküler dallar değerlendirilebilmektedir. BT ürografi; hidronefroz, hidroüreter, ipsilateral renal planlama, perinefrik ve periüreterde yağ bükümü, perinefrik sıvı ve üreterovezikal ödem dahil obstrüksiyon oluşturmayı yeterli şekilde gösterir. Hidronefroz ve hidroüreter büküm perüstrüksiyon, yolu taşlarının kalıplama obstrüksiyon için %90'lık bir pozitif prediktif değere sahiptir. Yumuşak doku kenarı işareti, abdominal veya pelvik kalsifikasyonu çevreleyen yumuşak doku zayıflamasının çevresel kenarıdır. Bu işaret, kalsifikasyonun üreterde bulunduğunun güvenilir bir göstergesidir ve bu nedenle distal üreter taşının pelvik flebolitten ayırt edilmesine yardımcı olur. BT ürografi bulguları, daha büyük taşların kendiliğinden geçme olasılığının daha düşük olması nedeniyle taş geçiş olasılığının tahmin edilmesine de yardımcı olur. Üreter taşlarının spontan geçiş oranları 2-4 mm çapındaki taşlar için %76, 5-7 mm arası taşlar için %60, 7-9 mm arası olanlar için %48 ve 9 mm'den büyük taşlar için %25'ten azdır. BT ürografi taş, travma, iyi huylu prostat büyümesi veya enfeksiyon dahil olmak üzere hematürinin diğer iyi huylu etiyolojilerinin tanımlanmasına izin verir ve muhtemelen hematürinin nedenini teşhis etmek için gereken test sayısını azaltır. BT ürografi pek çok merkezde İVP'nin yerini almaya başlamıştır. Özellikle taş tanısını kesinleştirmek için çekilen kontrastsız BT esnasında taş tespit edilmesi durumunda hastaya aynı seansda intravenöz opak madde verilip BT ürografi çekilerek böbrek anatomisi hakkında da fikir sahibi olunmaktadır.

Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzunda taş hastalığı tespiti sonrası tedavi yapılacaksa öncesinde hastaya kontrastlı bir tetkik çekilmesi önerildiği unutulmamalıdır.

MULTİDEDEKTÖR BT

Kontrastsız BT şüphesiz ürolitiazisin görüntülenmesinde altın standarttır ve uzun zaman önce İVP'nin yerini almıştır. İyotlu kontrast madde uygulamasına gerek kalmadan üstün uzaysal ve kontrast çözünürlüğü ile idrar yolunun tüm bölümlerini neredeyse anında görüntüleme yeteneğine sahiptir. Multidedektör BT teknolojisinin kullanıma girmesiyle taş tespitinde çok önemli değişiklikler olmuştur. BT'nin taş tespitinde en önemli dezavantajlarından birisi "parsiyel volüm" etkisidir. Kesit kalınlığı arttıkça kesit kalınlığından daha küçük boyutta olan taş tam olarak görüntülenemeyebilir. İnce kesit kalınlığı ise hastanın maruz kalacağı radyasyon dozunun artmasına neden olur. Bu nedenle taş tespitinde kesit kalınlığı ve aralığının optimum değerleri önceden belirlenmelidir. Doğru taş boyutu, taşın yeri ve

ikincil obstrüksiyon belirtileri (örn. hidroüreteronefroz, perinefrik ödem, böbrek büyümesi) BT ile açıkça gösterilmiştir. BT'deki teknik gelişmeler, taş yükünün, taş yoğunluğunun ve taş kırılganlığının güvenilir bir şekilde belirlenmesini sağlamıştır. Taş-cilt mesafesi; hem tedavi planlaması hem de tedavi başarısının tahmini için önemlidir. Akut yan ağrısı durumunda BT, iyi değerlendirilmemiş birçok abdominal yapıyı gösterdiğinden, alternatif bir tanı (örn., apandisit, tubo-over apsesi) sağlama avantajına sahiptir. Yapılan çalışmalar, şüphe için yapılan BT taramalarının %9 ila %15'inde yan ağrısının ekstraüriner bir nedeni olduğunu bildirmiştir. BT ayrıca, toplayıcı sistem duplikasyonu gibi üriner sistemin anatomik varyasyonlarını teşhis etmede üstün avantaj sağlar.

DUAL ENERJİ BT (DEBT)

İki farklı enerjide aynı anda BT görüntülerinin alınmasına izin veren DEBT'nin ortaya çıkışı, BT'nin taş bileşimini belirleme yeteneğini önemli ölçüde geliştirmiştir. Pratikte, standart 120 kV BT veri seti ile karşılaştırılabilir tek bir kompozit görüntü veri seti, optimal kontrast çözünürlüğü için doğrusal olmayan karıştırma kullanılarak oluşturulur. Diferansiyel ışın zayıflamasına dayalı olarak materyale özel görüntüler oluşturulabilir. Bu, bir organdaki yağ miktarını ölçmek veya ürik asidi ürat olmayan taşlardan ayırt etmek için bir görüntüden kalsiyum, iyot ve su dahil olmak üzere baz malzemeleri çıkarmak için kullanılabilir. Bu, idrar yolu taşlarını karakterize etmek için önemlidir. Geleneksel olarak, taş bileşimi zayıflama sayıları kullanılarak değerlendirilir. Bununla birlikte, tek bir enerjide rutin BT taraması, önemli örtüşme nedeniyle taş bileşiminin güvenilir bir şekilde farklılaşmasına izin vermez. Bir taşın x-ışını fotonlarını azaltma derecesi, o taşı oluşturan elementlerin atom numaralarına bağlıdır (yani, daha yüksek atom numaralı kalsiyum baskın taşlar, düşük atom numaralı kalsiyum baskın olmayan taşlardan daha fazla gelen fotonları zayıflatacaktır). Belirli bir taş için 2 enerji seviyesindeki zayıflama değerlerindeki fark, daha sonra, taş tipi sınıflandırmasına yardımcı olan bilinen bileşimdeki taşların zayıflama profilleri ile karşılaştırılabilir. Bu özellikle ürik asit taşlarını diğer taşlardan ayırt etmek için yararlıdır. Pek çok taş, değerlendirilmesi ve karakterize edilmesi zor olabilen karışık bir bileşime ve tedavi edilmesi gereken bir ikilem olmasına rağmen, DEBT'de çeşitli taş türleri birbirinden ayırt edilebilir. Yeniden yapılandırılmış DEBT veri setleri, BT ürografi için iyot ve su görüntüleri oluşturabilir. Su görüntüleri sanal olarak geliştirilmemiş bir inceleme olarak adlandırılır ve iyot içeren dokuların çıkarılmasıyla kontrast sonrası bir çalışmadan oluşturulabilir. Bu da geliştirilmemiş bir edinim ihtiyacını ortadan kaldırır. Belirli bir bileşime sahip taşlara veya iyot içeren yapılara, yorumlama kolaylığı veya bulguların sevk eden doktorlara iletilmesini kolaylaştırmak için bir bindirme işlevi kullanılarak bir renk atanabilir. Bir renk bindirme işlevi, malignite değerlendirmesinin bir parçası olarak bir renal kitle veya bir nodüldeki kontrast artışını göstermek için yararlıdır. Bu veriler iyot içeren dokuları canlı bir şekilde gösterebilir ve bu nedenle çıkarma tipi bir çalışma olarak işlev görebilir. Bu uygulama, seyreltik kontrast madde içinde bulunan 3 mm'den büyük taşları yeterince tanımlar.

RENAL SİNTİGRAFİ

Böbreğin fonksiyonel anatomisi (DMSA) ve glomerüler filtrasyon hızı (DTPA-MAG3) hakkında bilgi verirler. Dolayısı ile bu yöntemler taş hastalığı tanısında değil, bu patolojiye bağlı renal ünitede oluşan bozuklukları değerlendirmede kullanılırlar.

GEBELİKTE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Gebelikte taş hastalığı insidansı aynı yaş grubundaki kadınlarla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermez. Her iki grupta da bu oran 1/200 ile 1/1500 arasındadır. Gebelerde taş hastalığı dışı nedenlere bağlı olarak da renal toplayıcı sistem dilatasyonu gelişebilmektedir. Gebelikte böbrek taşından şüphelenildiğinde ilk görüntüleme yöntemi olarak renal US önerilir. US böbrek veya üreterdeki taşların %60 ila %88'ini tespit eder, radyasyona maruz kalmayı önler ve hidronefroz ve hidroüreterin değerlendirilmesi için mükemmeldir. US'nin gebelikteki güvenli ve etkin kullanımı yıllardır bilinmektedir. US, fetüs için zararsız olan ve yapan kişiye göre değişmekle birlikte tek tanı yöntemi olarak kullanıldığında, var olan taşların yaklaşık %40 kadarını gösteremeyebilir. Renkli doppler US, rezistif indeks tayini sayesinde gebeliğe bağlı hidronefrozu, üreteral taş varlığına bağlı dilatasyondan ayırabildiği için, gebelikte taş hastalığının takibi açısından özel öneme sahiptir. US'nin taşı göstermediği durumda semptomlar halen taş varlığı lehine ise, kontrastlı film ile tanı yoluna gidilmelidir. Röntgen ışınına maruz kalma, bebek için hem teratojenik risk hem de malignite riski taşımaktadır. Üriner sistem taş hastalığı tanı ve takibinde çok sık kullanılan DÜSG, İVP ve BT gibi tanı yöntemlerinin kullanımı gebelikte sınırlıdır. Radyasyonun fetüs için en tehlikeli olduğu dönem hücre bölünmesinin en hızlı olduğu ilk trimesterdir. Organogenezin olduğu bu dönemde (12. gebelik haftasının sonuna kadar) radyasyonla yapılan tetkiklerden kesinlikle kaçınılmalı, bundan sonraki dönemlerde de gebeler, mümkün olan her durumda iyonizan ışınlardan uzak tutulmalıdır. Genelde kabul edilen görüş 5-15 rad radyasyon dozunun fetüs için tehlikeli olmadığıdır. Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji <50 mGy radyasyon dozu güvenli kabul etmektedir ve teratojenite ve fetal kayıp ile ilişkili olmadığı görüşünü kabul etmektedir. Bir DÜSG 0, 2 rad ve bir İVP'nin ise 0, 4-1, 2 rad düzeyinde radyasyon alınmasına neden olduğu dikkate alındığı zaman, gebeliğin ileri dönemlerinde, başka türlü tanısı konulamayan üriner sistem taş hastalığı için sınırlı bir İVP veya retrograd piyelografi yapılabileceği bildirilmektedir. Radyasyona maruz kalma ve üstün alternatifleri nedeniyle İVP daha az kullanılır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri, maliyet ve bulunabilirlikteki gelişmeler nedeniyle gebelikte böbrek taşlarının değerlendirilmesi için MR kullanımı artmıştır. US bulguları şüpheli olduğunda ve hasta semptomatik kaldığında MRG yararlıdır. MRG, taşların doğrudan görüntülenmesi için BT'den daha az duyarlıdır, ancak radyasyondan içermez ve hidronefroz, hidroüreter, piyelonefrit ve/veya perinefrik apsenin değerlendirilmesinde etkilidir. Bazı çalışmalarda T2 ağırlıklı sekanslarda MRG'nin hem obstrüksiyon hem de taş varlığı konusunda bilgi verebileceği bil-

dirilmiştir. MRG ürografi ise daha yeni bir teknik olup gebelikte hem obstrüksiyon varlığı hem de renal fonksiyon konusunda bilgi verdiğinden fizyolojik dilatasyonu patolojik obstrüksiyondan ayırma konusunda başarılı bir yöntemdir. Taş tespiti için değişen derecelerde hassasiyete sahip diğer görüntüleme modaliteleri arasında böbrek-üreter-mesane radyografisi, düşük doz, kontrastsız BT ve kontrastsız MRG yer alır. Gebelikte BT'nin göreceli güvenliğini destekleyen birçok çalışma vardır. Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji, üriner taş hastalığının teşhisine ve tedavisine yardımcı olmak için hamilelik sırasında BT'nin ihtiyatlı olarak kullanılabileceğini önermektedir. Özellikle, <50 mGy radyasyon dozu güvenli kabul edilir. Düşük doz protokolünün kullanılması, fetüse radyasyon maruziyetini 25 mGy'ye karşı 4 mGy'ye indirir ve güvenli kabul edilebilir.

Taş şüphesi olduğunda ilk tercih US'dir. Yeterli veri alınamazsa 2. veya 3. trimesterde tek bir DÜSG çekilebilir. Hastaya muhakkak İVP çekilmesi gerekiyorsa, yine aynı trimesterlerde, kontrast madde verilmesini takiben 20. dakikada tek grafi elde edilerek tanı koymaya çalışılabilir. Bunun yerine MRG ya da düşük doz BT uygulanabilir. Ancak mümkün olduğu kadar radyasyon içeren tetkiklerden gebelik sonlanıncaya kadar uzak kalınmaya çalışılmalıdır.

ÇOCUK HASTALARDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Taş şüphesi olan çocuklarda radyolojik değerlendirmenin amacı, tanıyı doğrulamanın yanında taşın yapısını, lokalizasyonunu ve üriner obstrüksiyon derecesini belirlemektir. Başka amaçlarla abdominal görüntüleme yapıldığında pediatrik vakaların yaklaşık yüzde 15 ila 20'sinde tesadüfi olarak taş tespit edilir. Çocuklarda nefrolitiazis teşhisi için şu anda kullanılan üç görüntüleme yöntemi kontrastsız sarmal BT, US ve DÜSG'tür. BT, böbrek taşlarının saptanmasında en hassas olanıdır. Bunu US ve DÜSG takip eder. BT'de radyasyona maruz kalmayla ilgili endişeler nedeniyle US, önerilen başlangıç görüntüleme yöntemidir. İnfant ve çocuklarda böbrek ve mesanenin değerlendirilmesinde US, iyonizan radyasyon kullanılmaması nedeniyle ideal bir yöntemdir. Supin, dekübit ve pron pozisyonunda inceleme yapılabilir. Sağ böbrek üst polü için karaciğer, sol böbrek içinse dalak mükemmel akustik pencere oluşturmaktadır. Posterolateral yaklaşım ile intestinal gazlara bağlı izlenemeyen böbrek kesimleri görüntülenebilir. Ayrıca taşa bağlı obstrüksiyona yol açan ve hidronefrozla sonuçlanan durumlarda böbrek boyutları, parankim kalınlığı, toplayıcı sistem dilatasyonunun derecesi ve renal pelvis çaplarının ölçümü de US ile kolay bir şekilde yapılmakta ve US, bu hastaların postoperatif takiplerinde de önemli bilgiler vermektedir. US, radyasyondan kaçınırken böbrek ve üreter taşlarının saptanmasında etkili olduğu için şüpheli nefrolitiazis için önerilen birincil görüntüleme yöntemidir. US, ürik asit taşları gibi radyolüsen taşları ve üriner obstrüksiyonu saptayabilir. Ancak, küçük taşları (örneğin 5 mm'den küçük), papiller veya kaliks taşlarını veya üreter taşlarını ortaya çıkarma yeteneği sınırlıdır. Çocuklarda renal US ve BT'nin bulunmadığı ortamlarda, bu çalışmanın rapor edilen duyarlılığının

yaklaşık %60 olduğu göz önüne alındığında, DÜSG, makul bir alternatif olmaya devam etmektedir.

Yetişkinlerde olduğu gibi, kontrastsız BT, çocuklarda böbrek veya üreter taşlarını saptamak için en hassas yöntemdir. BT, diğer yöntemlerle tespit edilemeyen aşağıdaki durumlarda taşları tespit edebilir:

- US ile tespit edilemeyen üreter taşları
- DÜSG ile saptanamayan radyolüsen taşlar (örn. saf ürik asit taşları)
- US veya DÜSG ile tespit edilemeyen küçük (yani 1 mm çapında) taşlar

BT ayrıca obstrüksiyon veya yapısal anormallik tespiti dahil olmak üzere daha ayrıntılı anatomik bilgiler sağlar. BT, iki dakikadan daha kısa sürede gerçekleştirilebilen hızlı bir prosedürdür. Gerekirse, üriner obstrüksiyonun ince belirtileri veya bir anatomik anormalliğin artan detayı gibi ek anatomik detay sağlamak için kontrastsız görüntüler elde edildikten sonra kontrast verilebilir.

BT taraması en hassas görüntüleme yöntemi olsa da, radyasyona maruz kalma, ilk görüntüleme yöntemi olarak kullanımıyla ilgili endişeleri artırmaktadır. BT sırasında radyasyona maruz kalma, farklı ekipman ve kurumsal protokollere göre değişir. İşlem sırasında konvansiyonel yetişkin radyasyon dozları kullanılırsa, küçük çocukların aşırı radyasyona maruz kalabileceği endişeleri ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, radyasyon dozlarının, yeterli görüntüleme kalitesi korunurken, tarama parametrelerinin çocuğun boyutuna ve ağırlığına göre ayarlanmasıyla önemli ölçüde azaltılabilir. Çocuklara bakım sağlayan kurumlarda, BT için etkili ve güvenli radyasyon dozları sağlamaya yönelik protokoller, Ulusal Kanser Enstitüsü'nün kılavuzlarında belirtildiği şekilde uygulanmalıdır. Geçmişte, ürolitiyazisi değerlendirmek için İVP altın standarttı. Ancak 2011 yılına kadar çocukların sadece %3'ü bir taş epizodu İVP ile değerlendiriliyordu. Taş şüphesi olan ve US'de taş görülmediği durumda BT imkanı yok ise çekilen film sayısını az tutmak koşulu ile İVP düşünülebilir.

Pediatrik nefrolitiazisin ilk tanısal değerlendirmesinde US'yi öneriyoruz. US, daha duyarlı bir test olması ve radyolüsen taşları ve idrar yolu tıkanıklığını tespit edebilmesi nedeniyle DÜSG'e tercih edilir. Sonraki değerlendirmelerin bir parçası olarak BT kullanılıyorsa, radyasyon maruziyetini azaltmak için radyasyon dozları çocuğun boyutuna ve ağırlığına göre ayarlanır.

KAYNAKLAR

1. Sandhu C, Anson KM, Patel U. Urinary tract stones. I. Role of radiological imaging in diagnosis and treatment planning. Clin Radiol 2003;58(6): 415–421.
2. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Buck C, Gallucci M, Knoll T, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Sarica K, Türk C, Wolf JS Jr; EAU/AUA Nephrolithiasis Guideline Panel. 2007 guideline for the management of ureteral calculi. J Urol. 2007 Dec;178(6):2418-34.
3. Corbo J, Wang J. Kidney and Ureteral Stones. Emerg Med Clin North Am. 2019 Nov;37(4):637-648.
4. Ludwig WW, Matlaga BR. Urinary Stone Disease: Diagnosis, Medical Therapy, and Surgical Management. Med Clin North Am. 2018 Mar;102(2):265-277.
5. Avinash R. Kambadakone, MD, FRCR Brian H. Eisner, MD Onofrio Antonio Catalano, MD Dushyant V. Sahani, MD. New and Evolving Concepts in the Imaging and Management of Urolithiasis: Urolo- gists' Perspective. Radiographics 2010:30:603-623.
6. Kabala J, Whittlestone T, Grier D, Robinson PJA. The urogenital tract: anatomy and investigations. In: Sutton D (Ed.). Textbook of radiology and imaging 7th ed. London: Churchill Livingstone; 2003. p. 890-4.
7. Dunnick RN, Sandler CM, Newhouse JH, Amis ES, Jr. Nephrocalcinosis and nephrolithiasis In: Textbook of uroradiology. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott

Williams &Wilkins 2001; 178-194.
8. Chen MY, Zagoria RJ, Saunders HS, Dyer RB. Trends in the use of unen- hanced helical CT for acute urinary colic. AJR Am J Roentgenol 1999;173 (6):1447–1450.
9- Kaya T. Temel Radyoloji Tekniği. Güneş ve Nobel tıp kitabevleri İstanbul 1997, 1. Baskı s: 292.
10- M. Y. M. Chen, Pope L. Thomas, Pope, Jr, Ott J. David, Basic Radiology. Çev. Tiryaki B. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 2007, 1. baskı, s: 225.
11- Grainger & Allison's Diagnostic Radiology, Seventh Edition…Adam, Andy, Adrian K. Dixon, Ronald G. Grainger ve David J. Allison. *Grainger & Allison'ın Tanısal Radyoloji: Tıbbi Görüntüleme Ders Kitabı* . Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier, 2008.
12- Cronan JJ. Contemporary concepts in imaging urinary tract obstruction. Radiol Clin North Am 1991; 26: 527-542.
13- Butler EL, Cox SM, Eberts EG, Cunningham FG. Symptomatic nephrolithiasis complicating pregnancy. Obstet Gynecol 2000;96:753-6.
14- Alabousi A, Patlas MN, Mellnick VM, Chernyak V, Farshait N, Katz DS. Renal Colic Imaging: Myths, Recent Trends, and Controversies. Can Assoc Radiol J. 2019 May;70(2):164-171.
15- Mehta SR, Annamaraju P. Intravenous Pyelogram. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 10, 2021.
16- Pareek G, Hedican SP, Lee FT Jr, Nakada SY. Shock wave lithotripsy success determined by skin-to- stone distance on computed tomography. Urology 2005;66: 941-944.
17- O'Connor OJ, Maher MM. CT urography. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(5):W320-W324.
18- O'Connor OJ, McSweeney SE, Maher MM. Imaging of hematuria. Radiol Clin N Am 2008; 46:113–132.
19- Kawashima A, Sandler CM, Boridy IC, Takahashi N, Benson GS, Goldman SM. Unenhanced helical CT of ureterolithiasis: value of the tissue rim sign. AJR 1997; 168:997 –1000.
20- Coll DM, Varanelli MJ, Smith RC. Relationship of spontaneous passage of ureteral calculi to stone size and location as revealed by unenhanced helical CT. AJR 2002; 178:101–103.
21- Cheng K, Cassidy F, Aganovic L, Taddonio M, Vahdat N. CT urography: how to optimize the technique. Abdom Radiol (NY). 2019;44(12):3786-3799.
22- Kambadakone AR, Eisner BH, Catalano OA, Sahani DV. New and evolving concepts in the imaging and management of urolithiasis: urologists' perspective. Radiographics. 2010 May;30(3):603-23.
23- Masch WR, Cronin KC, Sahani DV, Kambadakone A. Imaging in Urolithiasis. Radiol Clin North Am. 2017 Mar;55(2):209-224.
24- Zheng W, Denstedt JD. Intracorporeal lithotripsy. Update on technology. Urol Clin North Am 2000;27:301-13.
25- Masselli G, Weston M, Spencer J: The role of imaging in the diagnosis and management of renal stone disease in pregnancy. Clin Radiol 2015; 70: pp. 1462-1471.
26- Fulgham PF, Assimos DG, Pearle MS, Preminger GM: Clinical effectiveness protocols for imaging in the management of ureteral calculous disease: AUA technology assessment. J Urol 2013; 189: pp. 1203-1213.
27- Bafaraj SM. Value of Magnetic Resonance Urography Versus Computerized Tomography Urography (CTU) in Evaluation of Obstructive Uropathy: An Observational Study. Curr Med Imaging Rev. 2018 Feb;14(1):129-134.
28- Kanno T, Kubota M, Funada S, Okada T, Higashi Y, Yamada H: The utility of the kidneys-ureters-bladder radiograph as the sole imaging modality and its combination with ultrasonography for the detection of renal stones. Urology 2017; 104: pp. 40-44.
29- Gearhart JP, Herzberg GZ, Jeffs RD. Childhood urolithiasis: experiences and advances. Pediatrics. 1991 Apr;87(4):445-50.
30- Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. Mayo Clin Proc. 1993 Mar;68(3):241-8.
31- Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG, Corry D, Kellett MJ, Choong S, van't Hoff WG. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. Arch Dis Child. 2003 Nov;88(11):962-5.
32- Nimkin K, Lebowitz RL, Share JC, Teele RL. Urolithiasis in a children's hospital: 1985-1990. Urol Radiol. 1992;14(3):139-43.
33- Roberson NP, Dillman JR, O'Hara SM, DeFoor WR Jr, Reddy PP, Giordano RM, Trout AT. Comparison of ultrasound versus computed tomography for the detection of kidney stones in the pediatric population: a clinical effectiveness study. Pediatr Radiol. 2018 Jul;48(7):962-972.
34- Smith SL, Somers JM, Broderick N, Halliday K. The role of the plain radiograph and renal tract ultrasound in the management of children with renal tract calculi. Clin Radiol. 2000 Sep;55(9):708-10.
35- Passerotti C, Chow JS, Silva A, Schoettler CL, Rosoklija I, Perez-Rossello J, Cendron M, Cilento BG, Lee RS, Nelson CP, Estrada CR, Bauer SB, Borer JG, Diamond DA, Retik AB, Nguyen HT. Ultrasound versus computerized tomography for evaluating urolithiasis. J Urol. 2009 Oct;182(4 Suppl):1829-34.
36- Diament MJ, Malekzadeh M. Ultrasound and the diagnosis of renal and ureteral calculi. J Pediatr. 1986 Dec;109(6):980-3.
37- Persaud AC, Stevenson MD, McMahon DR, Christopher NC. Pediatric urolithiasis: clinical predictors in the emergency department. Pediatrics. 2009 Sep;124(3):888-94.

38- Palmer JS, Donaher ER, O'Riordan MA, Dell KM. Diagnosis of pediatric urolithiasis: role of ultrasound and computerized tomography. J Urol. 2005 Oct;174(4 Pt 1):1413-6.
39- Smergel E, Greenberg SB, Crisci KL, Salwen JK. CT urograms in pediatric patients with ureteral calculi: do adult criteria work? Pediatr Radiol. 2001 Oct;31(10):720-3.
40- Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. AJR Am J Roentgenol. 2001 Feb;176(2):289-96.
41- Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med. 2007 Nov 29;357(22):2277-84.
42- Donnelly LF, Emery KH, Brody AS, Laor T, Gylys-Morin VM, Anton CG, Thomas SR, Frush DP. Minimizing radiation dose for pediatric body applications of single-detector helical CT: strategies at a large Children's Hospital. AJR Am J Roentgenol. 2001 Feb;176(2):303-6.
43- Karmazyn B, Frush DP, Applegate KE, Maxfield C, Cohen MD, Jones RP. CT with a computer-simulated dose reduction technique for detection of pediatric nephroureterolithiasis: comparison of standard and reduced radiation doses. AJR Am J Roentgenol. 2009 Jan;192(1):143-9.
44- Tasian GE, Pulido JE, Keren R, Dick AW, Setodji CM, Hanley JM, Madison R, Saigal CS; Urologic Diseases in America Project. Use of and regional variation in initial CT imaging for kidney stones. Pediatrics. 2014 Nov;134(5):909-15
45- Riccabona M, Avni FE, Blickman JG, Dacher JN, Darge K, Lobo ML, Willi U. Imaging recommendations in paediatric uroradiology. Minutes of the ESPR uroradiology task force session on childhood obstructive uropathy, high-grade fetal hydronephrosis, childhood haematuria, and urolithiasis in childhood. ESPR Annual Congress, Edinburgh, UK, June 2008. Pediatr Radiol. 2009 Aug;39(8):891-8.

Üriner Sistem Taş Hastalıklarında Metafilaksi

Özay DEMİRAY, Ural OĞUZ

68 Bölüm

Türkiye üriner sistem taş hastalığı için endemik bir bölge olup günlük üroloji pratiğimizin önemli bir kısmını üriner sistem taş hastalığı oluşturmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar özellikle diyet alışkanlıklarının değişmesine bağlı olarak üriner sistem taş hastalığı insidansının arttığını göstermektedir. Hastalığın tedavisi için elimizde birçok farklı seçenek olmakla birlikte en az tedavi kadar önemli bir diğer konu da bu hastalığın tekrarlamasının engellenmesidir. Üriner sistem taş hastalığının tekrarlama olasılığı 5 yıl içinde %40, 20 yıl içinde ise %75'lere kadar çıkmaktadır. Bu yüksek tekrarlama oranları hem hastaları mağdur etmekte hem de sağlık bütçelerine ağır bir yük getirmektedir. ABD'de yapılan bir araştırmada 1994'ten 2000 yılına kadar taş tedavisi için yapılan harcamalar %50 artmıştır. Stroheimer yaptığı bir çalışmada Almanya'daki sağlık sistemi içerinde yaptığı hesaplamalar sonucunda etkin bir metafilaksi ile yıllık 171.2 milyon € tasarruf sağlanabileceğini göstermiştir. Neyse ki yeterli ve uygun bir değerlendirme ile taşın tekrarlamasına sebep olan durumlar %97 oranında düzeltilebilmektedir. Üriner sistem taş hastalığında tekrarlamayı önlemeye yönelik tüm tedaviler metafilaksi olarak tanımlanmaktadır. Metafilaksi, hem hastaların hastalığının tekrarlama riskini azaltıp iş gücü ve yaşam kalitelerini yükseltmekte hem de devletlerin sağlık bütçelerinde önemli bir tasarruf sağlamaktadır.

Üriner sistem taş hastalığı Avrupa Üroloji Derneğinin yayınladığı kılavuzlarda hastalığın şiddeti, taş tipi ve neden olabilecek hastalıklara göre düşük riskli ve yüksek riskli olarak iki gruba ayrılmıştır (Tablo 1). Taş analizi, ilk başvuru ya da rekürrens ayrımı yapmaksızın üriner sistem taş hastalığıyla başvuran tüm hastalarda ilk yapılması gereken ve en önemli yaklaşımlardan biridir. Taşın analizi için en uygun yöntemler Kızılötesi Spektroskopi ya da X-ışını difraksiyon yöntemidir. Bunun dışında böbrek fonksiyon testleri, elektrolit incelemeleri, idrar pH'sını ve dansitesini değerlendirmek için tam idrar analizi ve/veya idrar kültürü ilk değerlendirme için kullanılmalıdır. Görüntüleme yöntemlerinden üriner sistem ultrasonografisi non-invaziv görüntüleme yöntemi olarak ilk

etapta tercih edilebilir ancak akut flank ağrı ile başvuran hastalarda kontrastsız bilgisayarlı tomografi ile teyit edilmelidir. Bu temel analizler yapıldıktan sonra hasta düşük ya da yüksek risk grubuna dahil edilerek metafilaksi planı risk grubuna göre düzenlenmelidir (Tablo 1).

Düşük risk grubundaki hastalar için genel matafilaksi önerilerinde bulunulması yeterli olacaktır. Bunlardan ilki taş oluşum mekanizmalarından olan süpersatürasyonu engellemek amaçlı idrarın seyreltilmesini sağlamaktır. Sıvı alımının günlük 2,5 litreden fazla olması ya da idrar çıkışının günlük 2 litrenin üzerinde olması sağlanmalıdır. Çocuklar için günlük sıvı alımı 1,5 l/m^2 olacak şekilde düzenlenmelidir. Sıvı alımının gün içerisine yayılması ve nok-

Tablo 1. Taş oluşumu için yüksek risk grupları (EAU Guidelines on Urolithiasis 2021)

Genel faktörler
Erken yaşta üriner sistem taş hastalığı tanısı almak
Ailede üriner sistem taş hastalığı öyküsü bulunması
Taş içerisinde Bruşit (CaHPO4.2H2O) kristalleri bulunması
Ürik asit taşları veya ürat içeren taşlar
Enfeksiyon taşları
Soliter böbrekli hastalar
Taş oluşumu ile ilgili hastalıklar
Hiperparatiroidizm
Metabolik sendrom
Nefrokalsinozis
Polikistik böbrek hastalığı
Gastointestinal sistem hastalığı (Crohn hastalığı, jejuno-ileal bypass, instestinal rezeksiyon vb.) ve bariatrik cerrahi
Artmış vitamin-D seviyeleri
Sarkoidoz
Spinal kord yaralanması veya nörojenik mesane
Genetik olarak belirlenmiş taş oluşum riski
Sistinüri (Tip A, B ve AB)
Primer hiperoksalüri
Renal tübüler asidoz tip 1
2,8-Dihidroksiadeninüri
Ksantüri
Lesch-Nyhan sendromu
Kistik fibroz
İlaca bağlı oluşan taşlar
Taş oluşumu ile ilgili anatomik anomaliler
Medüller sünger böbrek
Üreteropelvik bileşke tıkanıklıkları
Kaliksiyel divertikül, kaliksiyel kist
Üreteral darlıklar
Veziko-üretero-renal reflüler
Atnalı böbrek
Üreterosel
Çevresel faktörler
Yüksek ortam sıcaklığı
Kronik kurşun ve kadmiyum maruziyeti

turnal işemenin taş hastalarında normal olarak sağlanması önerilmektedir. Dengeli bir beslenme alışkanlığının sağlanması genel metafilaksi önerilerinde yer almaktadır. Sitrat ve bikarbonattan zengin içeceklerin etkisi gösterilmiştir. Lifli gıdalarla beslenme, hayvansal protein alımının ve oksalat içeren gıdaların tüketiminin azaltılması en basit önerilerdir. Önemli önerilerden biri tuz tüketiminin günlük 3-5 gr'ı geçmeyecek şekilde düzenlenmesidir. Çünkü aşırı tuz tüketimi (sodyum artışı) idrarda kalsiyum kristalizasyonuna zemin hazırlamaktadır. Aksini gösterecek bir bulgu olmadığı sürece kalsiyum kısıtlaması önerilmemektedir, çünkü kısıtlama ile taş oluşumu arasında ters ilişki gösterilmiştir. Kalsiyum kısıtlaması ile barsak lümeninde oksalat-kalsiyum bağlanması azalır, serbest kalan oksalatın barsaktan emilimi artar. Her ne kadar oksalat, C vitamini yıkım ürünü olsa da C vitamini ile taş oluşumu arasındaki ilişki çelişkilidir. Yine de aşırı C vitamini kullanımından uzak durulması önerilmelidir.

Diyet alışkanlıkları dışında yüksek beden kitle endeksi, stres ve yetersiz fizik aktivitenin de taş oluşumu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla hastaların vücut ağrılıklarının azaltılması ve fiziksel aktivite için teşvik edilmesi önerilmektedir. Yine arteriyel hipertansiyonun da bir risk faktörü olduğu bilinmekte, kan basınçlarının düzenlenmesi bu hastalarda önem arz etmektedir.

Yüksek risk grubunda bulunan hastalar için ise ileri incelemeler gerekmektedir. Yukarda bahsedilen standart değerlendirmelere ilave olarak en önemli yapılacak inceleme 24 saatlik idrar analizidir. Bu analiz için ideal olan zaman taşsızlık sağlandıktan sonra en erken 12 gün sonrasında yapılmasıdır. İnceleme aralıklı olarak iki defa yapılmalı; idrar saklama kabı öncesinde %5'lik thymol ile hazırlanmış olmalıdır. Türkiye'de 24 saatlik idrar analizinde hipomagnezürinin, hiperkalsiürinin ve hipositratürinin en önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Yüksek risk grubundaki hastaların incelemeleri tamamlandıktan sonra uygulanacak metafilaksi yöntemi metabolik analiz, taş tipi ve hastanın öznel durumuna göre planlanmalıdır.

KALSİYUM TAŞLARI

Üriner sistem taş hastalığında en sık görülen taş kompozisyonu %80 ile kalsiyum oksalat veya kalsiyum oksalat çekirdeği ile birlikte görülen kalsiyum fosfat taşlarıdır. Bu tip taşların metafilaksisinin çocukluk çağında bile etkin olduğu gösterilmiştir. Renal tübüler asidoz, primer hiperparatiroidemi, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları kalsiyum taşlarının oluşumunda mutlaka akla gelmesi gereken durumlardır ve bu hastalıkların tanısı ve tedavisi tekrarlayan taş oluşumunu önlemede çok önemlidir. Kalsiyum taşlarının oluşumunda en sık izlenen anormallik hiperkalsiüridir; bunu hiperoksalüri, hiperurikozüri ve hipomagnezüri izler. Hiperkalsüri altta yatan nedene göre sıklıkla "absorbtif hiperkalsüri" ve "renal hiperkalsüri" olarak 2 başlık altında incelenir. Absorbtif hiperkalsiürinin üç tipi bulunur, Tip 1 en ciddi formu olup kalsiyum kısıtlamasına rağmen hiperkalsiüri görülmesidir. Tip 2 fazla kalsiyum alımına bağlı olup diyet ile kontrol altına alınabilen hiperkalsiüridir. Tip 3 ise hipofosfatemi-

ye bağlı artan 1,25 vitamin D_3 seviyelerine bağlı olarak kalsiyum emilimin artmasına bağlıdır.

Tip 1 absorbtif hiperkalsiüri tedavisi için ilk seçenek günde 2 kez, 25 mg hidroklorotiyazid kullanılmasıdır. Ancak hidroklorotiyazid primer hiperparatiroidemi durumunda hiperkalsemiye sebep olduğu için kontrendikedir. İkinci olarak potasyum sitrat kullanımı hem diüretik kullanımına bağlı hipokalemiyi engelleyerek hem de idrar sitrat atılımını arttırarak tedavide kullanılabilir. Bir diğer seçenek de sodyum selüloz fosfat alımı ile kalsiyumun emilimini azaltmaktır. Tip 2 absorbtif hiperkalsiüri tedavisi için günlük kalsiyum alımının 400-600 mg ile kısıtlanması yeterli olacaktır. Tip 3 absorbtif hiperkalsüri tedavisi ise sodyum ve/veya potasyumun nötral ya da alkaline tuzlarının 0,5 gr günde 3-4 defa kullanımı ile kalsiyumun tübüler reabsorpsiyonu azaltılarak sağlanır.

Renal hiperkalsiüride sorun böbreğin kendisinden kaynaklı artmış kalsiyum atılımı ve buna bağlı olarak PTH ve 1,25 vitamin D_3 seviyelerinin yükselmesidir. Bu hiperkalsiüride de kalsiyum kısıtlamasına rağmen idrar kalsiyum seviyeleri düşmemektedir. Bu renal sorunun kaynağı başta tübüler fonksiyon bozuklukları olmakla birlikte, enfeksiyon ve anatomik bozukluklar da olabilmektedir. Tedavi Tip 1 absorbtif hiperkalsiürideki gibi renal kalsiyum atılımını azaltmak amaçlı tiyazid diüretiklerin günde 25-50 mg kullanılması ile sağlanmaktadır.

Kalsiyum taşlarının oluşumunda en sık görülen ikinci metabolik nedeni hiperoksalüridir. Hiperoksalüri kendi içerisinde üçe ayrılır: primer hiperoksalüri, sekonder hiperoksalüri ve hafif hiperoksalüri. Primer hiperoksalüri iki genetik tip ile aktarılırken sekonder hiperoksalüri intestinal sistemden fazla oksalat emilimi ya da oksalat tüketiminin artmasına bağlı ortaya çıkar. Hafif hiperoksalüri neredeyse tüm kalsiyum oksalat taşları ile görülebilen bir durumdur. Hiperoksalürinin önlenmesi için oksalat içeren gıdaların tüketiminin kısıtlanması, alkalin sitrat kullanımı ve magnezyum replasmanı seçenekler olarak önerilmektedir.

İzole hipomagnezüri kalsiyum taşlarının oluşumunda en az görülen metabolik nedendir. İntestinal inflamasyona bağlı emilim bozukluğunda daha sık görülmektedir. Tedavide magnezyum ve potasyum sitrat karışımının başarısı gösterilmiştir.

ÜRİK ASİT VE AMONYUM ÜRAT TAŞLARI

Tüm ürik asit ve Amonyum ürat taşları yüksek tekrarlama riskine sahiptir ve tüm taş hastalarının yaklaşık %10'unu oluştururlar. Ürik asit taşlarının oluşumunda en önemli faktör idrar pH'sının sürekli olarak <6 olmasıdır. İkinci faktör ise hiperürikozüri olup bunun nedenleri arasında aşırı protein içerikli tüketim, miyeloprolifertif hastalıklar, gut hastalığı, endojenik üretimi arttıran enzim bozuklukları ve tümör lizis sendromu sayılabilir. Üçüncü faktör ise günlük sıvı alımının ve idrar çıkışının azalmasıdır.

Ürik asit taşlarının metafilaksisinde en önemli hedef idrar pH'sının yükseltilmesi olmalıdır. Bunun için kullanılabilecek tedavi seçenekleri günlük alkalin sitratlar ve sodyum bikarbonat kullanımıdır. Hiperürikozürik durumlar için ise günlük

allopurinol kullanımı ve protein alımının kısıtlanması önerilmektedir.

Amonyum ürat taşlarının oluşumda iki önemli risk faktörü vardır; birincisi üre yıkımı yapan bakterilerin enfeksiyonu, ikincisi ise hiperürikozüridir. Bu taşların tekrarını önlemek için uygun antibiyotik tedavilerinin verilmesi ve L-metiyonin kullanımı, hiperürikozürik durumlar için ise günlük allopurinol kullanımı uygun olacaktır.

STRUVİT VE ENFEKSİYON TAŞLARI

Struvit ve enfeksiyon taşları yüksek tekrarlama oranları ile metafilaksi için önemli bir grubu oluşturmaktadır. Enfeksiyon taşlarının mineral içeriği strüvit ve/veya karbonat apatit ve/veya amonyum ürat içermektedir. Hem karbonat apatit hem de struvit kristalleri yüksek pH'lı ortamlarda kristalize olmaktadır. Üreaz pozitif enfeksiyonların yaklaşık yarısını Proteus mirabilis oluşturmaktadır. Bu taşların metafilaksisi için en önemli basamak alternatif yöntemler ile tam taşsızlığın sağlanmasıdır. Enfeksiyonun engellenmesi amacıyla kısa veya uzun dönem antibiyotik tedavisi gerekli olabilmektedir. Yüksek idrar pH'larının düşürülmesi metafilaksi için önemlidir. Bunun sağlanabilmesi için L-metiyonin ve amonyum klorid kullanımı önerilmektedir.

SİSTİN TAŞLARI

Sistin taşları üriner sistem taş hastaları içerisinde sık olmamakla birlikte tanı konulduğu anda yüksek riskli grup içerisinde değerlendirilir. Sistinüri otozomal resesif olarak aktarılan intestinal sistem ve böbrek epitelinde sistinin reabsorpsiyonunun bozulması ile görülen genetik bir problemdir. Sistin taşlarının oluşmasında temel problem sistin kristallerinin idrar içeresindeki düşük çözünürlüğüdür. Bu yüzden sistin kristallerinin oluşmasını önlemek metafilaksi için birincil amaçtır. Öncelikle diyet olarak standart sıvı alımına ek olarak günlük metiyonin alımını kısıtlayan bir program önerilmelidir. İkinci olarak idrar pH'sını 7.5 ve üzerinde tutmak üzere sodyum bikarbonat ya da potasyum sitrat kullanılabilir. Bunlara ek olarak günlük asetazolamid tedavisi ile karbonik anhidraz enzimi baskılanarak idrar pH'sı yükseltilebilir. Üçüncü olarak disülfid bağlarının oluşumunu önlemeye yönelik olarak kullanılan Tiopronin kullanılabilir. Tiopronin (800-1000 mg/d) kullanımı özellikle günlük sistin atılımının 3 mmol'ü geçtiği ya da dirençli sistin taşı oluşturan hastalarda önerilmektedir. Tiopronin tedavisi bugün için idrarda sistin miktarını azaltan en etkili tedavi yöntemidir. Günlük sistin atılımın 3 mmol'un altında olduğu durumlarda askorbik asit düşük başarı oranlarına rağmen kullanılabilmektedir. Son olarak sonuçları tartışmalı olmakla birlikte bir ACE (angiotensin converting enzyme) inhibitörü olan Kaptopril'in kullanımının da faydalı olabileceğine dair çalışmalar bildirilmiştir.

BİLİNMEYEN TAŞ KOMPOZİSYONLARINDA

Özellikle üreter taşlarının cerrahi tedavisi sırasında taş örneği almanın zorluğu ve taşı düşüren hastaların taşlarını yakalamadaki güçlükler nedeniyle üriner sistem taş has-

talığı olan hastaların önemli bir kısmında taş kompozisyonunu bilememekteyiz. Bu durumlarda tam bir metabolik analiz sonrası hiperparatiroidemi, renal tübüler asidoz gibi yüksek riskli durumların tespiti ve bunlara yönelik tedaviler önem taşımaktadır. Yine rezidü taş olan hastalarda bilgisayarlı tomografi ile yapılan Hounsfield ünitesi ölçümlerinin taş tiplerini öngörmede etkili olabileceğini göstermiştir. Ayrıca idrar pH değerinin sürekli 5.8'in altında olması ürik asit taşı riskini arttırdığı için göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle sistin taşlarını öngörmede idrar sedimentinde sistin kristallerinin gösterilmesi taş tipinin öngörülmesinde yardımcı olabilmektedir. Taş kompoziyonunu bilmediğimiz hastalarda yapılacak metabolik analizler sonucunda taşın kompozisyonunu öngörmek, predispozan hastalıkları belirlemek ve idrar kompozisyonundaki değişikliklere göre bir metafilaksi uygulamak gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hesse A, Brandle E, Wilbert D, Kohrmann KU, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. Eur Urol. 2003; 44(6): 709–713.
2. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. Kidney Int. 2003; 63(5): 1817 -1823.
3. Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. Lancet. 2006; 367(9507): 333–344.
4. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC. Urologic diseases in America project: urolithiasis. J Urol. 2005; 173(3): 848–57.
5. Walter Ludwig Strohmaier Economics of stone disease/treatment Arab J Urol. 2012; 10(3): 273-8.
6. Parks JH, Asplin JR, Coe FL: Patient adherence to long-term medical treatment of kidney stones. J Urol. 2001; 166(6): 2057–2060.
7. C. Türk (Chair), A. Neisius, A. Petřík, C. Seitz, A. Skolarikos (Vice-chair), B. Somani, K. Thomas, G. Gambaro (Consultant nephrologist) Guidelines Associates: N.F. Davis, J.F. Donaldson, R. Lombardo, L. Tzelves. EAU guidelines on urolithiasis 2021.
8. Hesse, A, Kruse R, Geilenkeuser WJ, Schmidt M. Quality control in urinary stone analysis: results of 44 ring trials (1980-2001). Clin Chem Lab Med. 2005; 43(3): 298-303.
9. Abdel-Halim R.E, Abdel-Halim M.R. A review of urinary stone analysis techniques. Saudi Med J. 2006; 27(10): 1462-1467.
10. Meschi T, Schianchi T, Ridolo E, et al. Body weight, diet and water intake in preventing stone disease. Urol Int. 2004; 72 (Suppl 1): 29–33.
11. Goldfarb DS, Coe FL. Beverages, diet, and prevention of kidney stones. Am J Kidney Dis. 1999; 33(2): 398–400.
12. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Beverage use and risk for kidney stones in women. Ann Intern Med. 1998; 128(7): 534–540.
13. Siener R, Ebert D, Nicolay C, Hesse A. Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers. Kidney Int. 2003; 63(3): 1037-1043.
14. Hesse, A.T, Tiselius H-G, Siener R, et al. (Eds.), Urinary Stones, Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence. 3rd edition. 2009, Basel.
15. Curhan G.C, Willett W.C, Speizer F.E, Spiegelman D, Stampfer M.J. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. Ann Intern Med. 1997; 126(7): 497-504.
16. Auer, B.L, Auer D, Rodgers A.L. The effect of ascorbic acid ingestion on the biochemical and physicochemical risk factors associated with calcium oxalate kidney stone formation. Clin Chem Lab Med. 1998; 36(3): 143-147.
17. Calvert RC, Burgess NA. Urolithiasis and obesity: metabolic and technical considerations. Curr Opin Urol. 2005; 15(2): 113–117.
18. Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. Obes Res. 2004; 12(1): 106–113.
19. Madore F, Stampfer M.J, Rimm E.B, Curhan G.C. Nephrolithiasis and risk of hypertension. Am J Hyperten. 1998; 11(1 Pt 1): 46-53.
20. Norman, R.W., et al. When should patients with symptomatic urinary stone disease be evaluated metabolically? J Urol, 1984. 132: 1137.
21. 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(2): 329–334.
22. Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. Pediatr Nephrol. 2010; 25(5): 831–841.

23. Lemann Jr J. Composition of the diet and calcium kidney stones. N Engl J Med. 1993; 328(12): 880–882.
24. Oğuz U, Unsal A. The Efficacy of Medical Prophylaxis in Children with Calcium Oxalate Urolithiasis After Percutaneous Nephrolithotomy J Endourol. 2013; 27(1): 92-95.
25. Worcester E.M, Coe F.L. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. Semin Nephrol. 2008; 28(2): 120-132.
26. Daudon M, Hennequin C, Boujelben G, Lacour B, Jungers P. Serial crystalluria determination and the risk of recurrence in calcium stone formers. Kidney Int. 2005; 67(5): 1934–1943.
27. Tiselius HG. Possibilities for preventing recurrent calcium stone formation: principles for metabolic evaluation for patients with calcium stone disease. BJU Int. 2001; 88(2): 158–168.
28. Laube N, Hergarten S. Can the Bonn Risk Index be replaced by a simple measurement of the urinary concentration of free calcium ions? J Urol. 2005; 173(6): 2175–2177.
29. Lemann J Jr. Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria and nephrolithiasis; in Coe FL, Favus MJ (eds): Disorders of Bone and Mineral Metabolism. New York: Raven Press, 1992, pp 685–706.
30. Pearle MS, Roehrborn CG, Pak CY. Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. J Endourol. 1999; 13(9): 679–685.
31. Holmes RP, Goodman HO, Assimos DG. Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. Kidney Int. 2001; 59(1): 270– 276.
32. Mandel N.S, Mandel G.S. Urinary tract stone disease in the United States veteran population. II. Geographical analysis of variations in composition. J Urol. 1989; 142(6): 1516.
33. Cameron M.A, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis. Urol Clin North Am. 2007; 34(3): 335-346.
34. Shekarriz B, Stoller ML. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. J Urol. 2002; 168(4 Pt 1): 1307-1314.
35. Parks JH, Asplin JR, Coe FL. Patient adherence to long-term medical treatment of kidney stones. J Urol. 2001; 166(6): 2057–2060.
36. Straub M, Strohmaier W.L, Berg W. Koehrmann Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. World J Urol. 2005; 23(5): 309–323.
37. Bichler, K.H., et al. Urinary infection stones. Int J Antimicrob Agents. 2002; 19: 488.
38. Gettman M.T, Segura J.W. Struvite stones: diagnosis and current treatment concepts. J Endourol. 1999; 13(9): 653-658.
39. Bichler K.H, Eipper E, Naber K, Braun V, Zimmermann R, Lahme S. Urinary infection stones. Int J Antimicrob Agents. 2002; 19(6): 488-498.
40. Wong HY, et al. Medical management and prevention of struvite stones, In: Kidney Stones: Medical and Surgical Management, Coe & F.M. FL, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM., Editors. 1996, Lippincott-Raven: Philadelphia.
41. Wall I, Tiselius H.G. Long-term acidification of urine in patients treated for infected renal stones. Urol Int. 1990; 45(6): 336-341.
42. Griffith D.P, Gleeson M.J, Lee H, Longuet R, Deman E, Earle N. Randomized, double-blind trial of Lithostat (acetohydroxamic acid) in the palliative treatment of infection-induced urinary calculi. Eur Urol. 1991; 20(3): 243-247.
43. Assimos DG, Leslie SW, Ng C, Streem SB, Hart LJ. The impact of cystinuria on renal function. J Urol. 2002; 168(1): 27-30.
44. Fjellstedt E, Denneberg T, Jeppsson JO, Tiselius HG. A comparison of the effects of potassium citrate and sodium bicarbonate in the alkalinization of urine in homozygous cystinuria. Urol Res. 2001; 29(5): 295-302.
45. Barbey F, Joly D, Rieu P, Mejean A, Daudon M, Jungers P. Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. J Urol. 2000; 163(5): 1419-1423.
46. Birwe H, Schneeberger W, Hesse A. Investigations of the efficacy of ascorbic acid therapy in cystinuria. Urol Res. 1991; 19(3): 199-201.
47. Streem SB, Cohen TD, Hall P. Efficacy of captopril on formation and growth of cystine calculi. In: Tiselius HG (ed) Renal stones. Linkoping, 1996, pp168-170.
48. Patel SR, Haleblian G, Zabbo A, Pareek G. Hounsfield units on computed tomography predict calcium stone subtype composition. Urol Int. 2009; 83(2): 175-180.
49. Spettel S, Shah P, Sekhar K, Herr A, White MD. Using Hounsfield unit measurement and urine parameters to predict uric acid stones. Urology. 2013; 82(1): 22-26.
50. Maxwell A.P. Genetic renal abnormalities. Medicine. 2007; 35(7): 386-392.

Üriner Sistem Taş Hastalığında Ekstrakorporeal Şok Dalga Litotripsi

Mehmet USLU, Kemal SARICA

69 Bölüm

Tarihte ilk böbrek taşı ameliyatı 1474 yılında Fransız bir mahkûma, ameliyattan sonra yaşarsa özgür kalacağı vadedilerek yapılmış ve ameliyat başarılı olması sonucunda mahkûm özgürlüğüne kavuşmuştur. İlk kanıtlanabilir taş ameliyatı ise 1550 yılında Milan Kardan tarafından lomber absesi olan genç bir kıza yapılmış ve böbreğinden 18 adet taş çıkarılmıştır.

Teknolojinin gelişmesine paralel olarak üriner sistem taş hastalığında da yeni tedavi yöntemleri keşfedilmiştir. Bunlar ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (ESWL), retrograd intrarenal girişimler, perkütan nefrolitotomi (PNL), üreteroskopik girişimler, laparoskopik tedaviler ve açık cerrahi girişimlerdir. Bu bölümde üriner sistem taş hastalığı tedavisinde non-invaziv bir yöntem olan ESWL'den bahsedilecektir.

ESWL'NİN GELİŞİMİ VE TEKNİK BİLGİLER

Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi uygulama kolaylığı, daha az invaziv ve ayaktan tedavi olması, düşük morbidite oranları nedeniyle üriner sistem taş hastalığında zamanla tercih edilen ilk seçenek olmuştur.

İlk ESWL cihazı olan HM-1 (Human Model 1) 1980 yıllarında bir uçak firması olan Dornier tarafından geliştirilmiştir. Chaussy ve ark. 1982 yılında bu ESWL cihazını 60 köpek ve 21 insan üzerinde kullanmışlardır. 1984 yılında genel ve spinal anestezi altında bir su tankı içerisinde ESWL yapabilen Dornier HM-3 (Dornier MedTech, Wessling, German) geliştirilmiş ve FDA (Food and Drug Administration) onayı alarak klinik kullanıma sunulmuştur. İkinci nesil litotriptörler sayesinde düşük maliyet, ağrısız uygulama, daha kolay kullanım ve daha iyi odaklanma sağlanmıştır. 1990-1992 tarihleri arasında daha iyi odaklanmaya sahip ve daha geniş enerji yelpazesi sunan üçüncü nesil litotriptörler üretilmiştir. Bu cihazlar tek floroskopi ya da ultrasonografi veya her ikisinin de bulunduğu kompakt cihazlar haline gelmiştir. ESWL cihazlarında şok dalgası üretimi için elektrohidrolik, elektromanyetik ve piezoelektrik olmak üzere 3 ayrı enerji sistemi kullanılmaktadır. Üretilen şok dalgası, cihaz tarafından taşa odaklanıp taş

üzerinde küçük çatlaklar oluşturur. Küçük çatlaklar birleşerek kırılma gerçekleşir. Taşın kırılması ile ilgili başlıca teoriler basınca bağlı çatlak oluşumu (tear-shear forces), spallation, kavitasyon, akustik sıkıştırma (squeezing) ve dinamik yorgunluk mekanizmalarıdır. Bu teoriler üzerine yapılan çalışmalar sonucunda taşın kırılmasında etkili olan önemli etkenler, enerjinin üretim şekli ve odak genişliğidir.

İletişim yöntemlerinin gelişimi sonrası insanlara ulaşmanın daha kolay olması ve görüntüleme tekniklerinin ulaşılabilirliğinin artması üriner sistem taş hastalığında da erken teşhis oranlarını arttırmıştır. Bu sayede üriner sistem taşlarının boyutları artmadan tespit edilmesi, ESWL tedavisinin uygulanabilirliğini artırmıştır. ESWL'nin başarısı litotriptörün etkinliğine, taşların boyutuna, yerine (üreteral, pelvis ve kaliks), taşın içeriğine (sertliği), hastanın fiziki durumuna ve uyumuna bağlıdır.

Kontrastsız bilgisayarlı tomografide (BT) yoğunluğu 1000 Hounsfield ünitesinden (HU) fazla ve yüksek homojenliğe sahip olan taşların şok dalgası litotripsi ile parçalanma olasılığı daha düşüktür.

Optimum şok dalga frekansı 1.0 ile 1.5 Hz'tir. Şok dalga frekansı 120'den 60-90 şok dalga sayısı/dk'ya düşülmesi rezidü taş oranını azaltırken, 30 şok dalga sayısı/dk'ya düşürüldüğünde ise rezidü taş oranı artmaktadır. Düşük enerjiyle başlayıp gücü kademeli olarak arttırmak vazokonstrüksiyona neden olarak böbrek hasarını azaltmakta ve hasta uyumunu da artırmaktadır. Ayrıca yapılan hayvan çalışmalarında ve prospektif randomize bir çalışmada gücü kademeli olarak artırmanın taşsızlık oranını %72'den %96'ya yükselttiği gösterilmiştir.

Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi işlemi sırasında enerjinin en iyi şekilde iletilebilmesi için jeneratör başlığı ile vücut teması tam olmalı ve arada hava olmaması gerekir. Bunu sağlamak için hem su yastığına hem de hastaya jel sıkılarak hava kabarcığı kalmayacak şekilde jel tabakası oluşturulur. Ultrason jeli en yaygın kullanılan maddedir. Oluşturulan jel tabakasında %2'lik hava kabarcığı boşluğu varsa bu, şok dalgalarının iletilmesini engelleyerek başarı oranını %20 ila %40 oranında azaltacaktır.

Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi başarısı operatöre bağlıdır. Bu nedenle deneyimli kliniklerde daha iyi sonuçlar alınır. İşlem sırasında lokalizasyonun dikkatli görüntülenerek kontrolü, sonuçların kalitesine katkıda bulunur.

BÖBREK VE ÜRETER TAŞLARINDA ESWL TEDAVİSİ

Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi, PNL ve retrograd intrarenal cerrahi (RIRS) böbrek taşları için mevcut tedavi modaliteleridir. PNL etkinliği taş boyutundan etkilenmezken, ESWL ve üreterorenoskopi (URS) sonrasında taşsızlık oranları taş boyutuyla ters orantılıdır. Üst ve orta kaliks ve pelvis taşları 20 mm'ye kadar ESWL ile tedavi edilebilir **(Tablo 1)**. Alt kaliks taşlarında ESWL ile başarı oranı üst, orta kaliks ve pelvis taşlarına göre düşüktür. Alt kaliks taşlarında kırılan parçalar kaliks içerisinde kalarak tekrardan taş oluşumuna neden olabilir. Alt kaliks taşları için ESWL sonrası taşsızlık oranları %25-95'tir. 10 mm altındaki alt kaliks taşları için bile endoskopik prosedürlerin kullanılması güncel raporlarla desteklenmektedir. 20 mm'den büyük böbrek taşları eğer PNL

Tablo 1. Böbrek Taşlarında Tedavi Önerileri (EAU 2022)

Taşın Yeri	Boyutu	Tedavi Şekli	
Renal Pelvis ve Üst Kaliks	> 20mm	1.PNL	
		2.RIRS veya SWL	
	10-20 mm	SWL veya Endoüroloji	
	< 10mm	1.SWL veya RIRS	
		2. PNL	
Alt Kaliks	>20mm ve <10mm	Renal Pelvis ve Üst kaliks ile aynı	
	10-20mm	SWL için olumsuz faktörler varsa	1.Endoüroloji
			2.SWL
		Yoksa	1.SWL veya Endoüroloji

ile tedavi edilemiyorsa RIRS veya ESWL ile tedavi edilebilir. Ancak bu durumda üreteral stent gerekme ihtimalinin daha fazla olacağı unutulmamalıdır.

Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi başarısını etkileyen faktörler; dik infundibulopelvik açı, dar infundibulum, uzun kaliks, sert taşlar (kalsiyum oksalat monohidrat, bruşit veya sistin) ve ciltten taşa olan mesafenin uzun olmasıdır. ESWL, 10 mm üzerindeki proksimal ve distal üreter taşlarında URS sonrası 2. seçenekken, 10 mm altında ise URS ile birlikte ilk seçenektir **(Tablo 2)**.

Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi ile URS karşılaştırıldığında URS'nin ilk dört haftada taşsızlık oranı daha yüksek iken, üçüncü ayın sonunda aralarında anlamlı fark gözlenmemiştir. URS sonrası daha az tekrar tedavi ve ikinci prosedüre ihtiyaç varken, URS'nin daha yüksek komplikasyon oranları ve daha uzun hastanede kalış süresi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.

ESWL TEDAVİSİ ÖNCESİ STENT UYGULAMASI

Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi öncesi stent takılması taşsızlık oranlarını değiştirmediği için rutin olarak önerilmemektedir. Ayrıca stent takılan hastalarda dizüri, pollaküri, idrara sıkışma ve suprapubik ağrı şikayetlerine neden olabilir. Bununla birlikte stent, taş yolu oluşumunu azaltabilir. Tek böbrekli hastalarda ESWL sonrası anüri oluşabileceği için işlem öncesinde stent konulması önerilir.

Tablo 2. Üreter Taşlarında Tedavi Önerileri (EAU 2021)

Taşın Yeri	Boyutu	Tedavi Şekli
Proksimal Üreter	>10mm	1.URS
		2.SWL
	<10mm	SWL veya URS
Distal Üreter	>10mm	1.Urs
		2.SWL
	<10mm	SWL veya URS

ESWL TEDAVİSİ İÇİN KONTRAENDİKASYONLAR

ESWL için aşağıdaki durumlar kontraendikedir:

- Fetüs üzerindeki potansiyel etkiler nedeniyle gebelik
  - Tedaviden en az 24 saat önce ve 48 saat sonra telafi edilmesi gereken kanama bozuklukları
  - Kontrolsüz üriner sistem enfeksiyonları
- Taşın hedeflenmesini engelleyen ciddi iskelet deformiteleri ve şiddetli obezite
- Taş çevresinde arteriyel anevrizma
- Taşın distalinde anatomik tıkanıklıkları

Düzeltilmemiş kanama diyatezi olan hastalarda ESWL yapılması kanama ve perirenal hematom açısından yüksek riskli bir işlemdir. ESWL, altta yatan koagülopatinin düzeltilmesinden sonra güvenlidir ve uygulanabilir. ESWL kanama riski yüksek bir işlem olduğu için antitrombolitik tedavinin, işlem öncesinde dahiliye veya kardiyoloji uzmanına danışılarak kesilmesi, kesilemiyorsa işlemin ertelenmesi önerilmektedir.

ESWL TEDAVİSİNİN KOMPLİKASYONLARI

Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi sonrası da bazı komlikasyonlar gelişebilir. Ancak PNL ve URS ile karşılaştırıldığında ESWL'nin komplikasyon sayısı ve sıklığı azdır. Taş parçaları ile ilgili komplikasyonlar renal kolik, rezidüel taşların büyümesi ve taş yolu oluşmasıdır. ESWL yapılan hastaların %21-59'unda 4 mm'den küçük rezidüel fragmanların büyümesi gösterilmiştir. Kırılan taş parçalarının üreterde bir araya gelmesine taş yolu (steinstrase) denir. ESWL sonrası taş yolu görülme oranı %4-7 oranındadır. ESWL sonrası non-enfektif taşlarda bakteriüri %7.7-23 oranında, sepsis ise %1'den az sıklıkta görülür. Staghorn taşlarda ESWL yapıldığında ise bu oran %2.7'ye yükselmektedir. ESWL tedavisi sonrası deride morarma ve idrarda kanama gözlenebilir. Böbrek üzerine etkilerine bakıldığında asemptomatik hematom görülme oranı %11-59, semp-

Tablo 3. SWL ile ilgili komplikasyonlar (EAU 2021)

Komplikasyonlar			%
Taş parçalanması ile ilgili	Taş yolu		4-7
	Rezidüel taşların büyümesi		21-59
	Renal Kolik		2-4
Enfeksiyon	Non-enfektif taşlarda bakteriüeri		7,7-23
	Sepsis		1-2,7
Dokuya Etkisi	Renal	Semptomatik Hematom	<1
		Asemptomatik Hematom	4-19
	Kardiyovasküler	Disritmi	11-59
		Morbid Kardiyak Olaylar	Nadir
	Gastrointestinal	Barsak Perforasyonu	Nadir
		Dalak, Karaciğer Hematomu	Nadir

tomatik hematom görülme oranı ise %1'den azdır. Hematom oluşumu için potansiyel risk faktörleri kanama diyatezi, antiplatelet aktiviteye sahip ilaçların kullanımı, hipertansiyon, obezite, diyabetes mellitus ve şok dalgalarının sayısı ve yoğunluğudur. ESWL yapılan hastalarda disritmi görülme oranı %11-59'dur. Morbid kardiyak olaylar, bağırsak perforasyonu, dalak ve karaciğer hematomu nadir olan komplikasyonlardır. ESWL ile hipertansiyon veya diyabet arasındaki ilişki belirsizdir. Yayınlanan veriler çelişkilidir. Taş kırma sonrası yeni teşhis edilen hipertansiyon insidansı başlangıçta %8'dir. Bu, genel popülasyonda yaklaşık %6 olan yeni başlangıçlı hipertansiyon insidansından farklı değildir **(Tablo 3)**.

ESWL TEDAVİSİNDE AĞRI KONTROLÜ VE ANTİBİYOTİK PROFİLAKSİSİ

Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi tedavisinde hasta uyumu tedavinin başarılı olması için önemli bir faktördür. Hasta tedavi sırasında ağrı hissederse hareket edecek, solunum derinliği ve sıklığı artacaktır. Bu da odaklanma sorununa yol açarak tedavinin başarı oranını düşürecektir. Bu nedenle ağrıya bağlı odaklanma sorunu oluşmaması için tedavi sırasında ağrının dikkatli kontrolü gereklidir.

Ekstrakorporeal şok dalga litotripsinden önce standart olarak antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir. Ancak ESWL öncesinde hastaya stent yerleştirilmişse ve artmış bakteri yükü (kalıcı katater, nefrostomi tüpü veya enfeksiyon taşları) varlığında profilaksi önerilir. ESWL öncesinde tedavi planlanırken idrar mikroskopisi ve idrar kültürü yapılmalıdır.

ESWL SONRASI TEDAVİ VE TAKİP

Böbrek ve üreter taşlarına ESWL yapıldıktan sonra medikal ekspulsif tedavi (MET) verilmesi taşların atılımını hızlandırdığı ve taşsızlık oranlarını arttırdığını destekleyen birkaç meta-analiz ve çok sayıda randomize kontrollü çalışma mevcuttur. MET ayrıca ağrı kesici ihtiyacını azaltabilir. Mekanik perküsyon ve diüretik tedavisi taşsızlık oranlarını önemli ölçüde iyileştirebilir ve ESWL sonrasında taş geçişini hızlandırabilir. Ayrıca hastalara kırılan taş parçacıklarının rahat düşmesi için hareket, bol sıvı tüketilmesi, taş alt kalikste ise belli aralıklar baş aşağı durma egzersizi önerilebilir.

Klinik deneyimler ESWL seanslarının tekrarının mümkün olduğunu göstermiştir. Seanslar arasında olması gereken zaman hakkında henüz fikir birliği yoktur. Ancak üreter taşları için seansların aynı gün içerisinde tekrar edilebileceği bilinmektedir.

Taş kırma işlemi sonrası rezidü taşların belirlenmesi için en uygun zaman işlemden 4 hafta sonrasıdır. Rezidü taşların tespitinde duyarlılığı en yüksek görüntüleme yöntemi kontrastsız bilgisayarlı tomografidir. Ancak kontrastsız bilgisayarlı tomografi; ultrasonografi ve direk üriner sistem grafisi ile karşılaştırıldığında klinik önemsiz taşları tespit etme ve radyasyona maruziyet fazladır.

ESWL TEDAVİSİNDE KALP PİLİ VARLIĞI

Kalp pili olan hastalar uygun teknik önlemlerin alınması şartıyla ESWL ile tedavi edi-

lebilir. İmplante edilmiş kardiyoverter defibrilatörlü (ICD) hastalar özel bir dikkatle yönetilmelidir (ateşleme modu ESWL tedavisi sırasında geçici olarak yeniden programlanır). Ancak yeni nesil litotriptörlerde bu gerekli olmayabilir. Fakat bu hastalar ESWL öncesi kardiyoloji hekimi tarafından muayene edilip, hekimin önerisi alınmalıdır.

ÇOCUKLARDA ESWL TEDAVİSİ

Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi, çocuklarda üreter taşlarının çoğunda hala birinci basamak tedavidir. Ancak çocuklarda taş 10mm'den büyükse, taş gömülüyse, kalsiyum oksalat monohidrat veya sistin taşıysa veya taş lokalizasyonu zorsa ve böbrek anatomisi uygun değilse başarı şansı düşüktür. Yapılan çalışmalar çocuklarda ESWL sonrası taşsızlık oranının %70-90, tekrar tedavi oranının %4-5 olduğunu ve vakaların %4-12.5'inde yardımcı prosedürlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Çocuklarda 10 mm'den küçük taşlarda ESWL sonrası taşsızlık oranı 10 mm'den büyük taşlara göre daha fazla olduğu ve taş boyutu arttıkça nüks oranlarının arttığı gösterilmiştir. Çocuklarda ESWL'nin başarısının yüksek olması için genel anestezi altında yapılmalıdır. Ancak modern litotriptörlerdeki gelişmelerle birlikte yaşı büyük olan ve iletişim sağlanabilen çocuklarda intravenöz sedasyon, analjezi uygulayarak ya da hiç ilaç kullanılmadan başarılı tedavi uygulanabilir.

Yapılan bir çalışmada çocuklarda 1-2 cm arasındaki radyoopak alt kaliks taşlarının tedavisinde ESWL ile miniperkütan karşılaştırılmış ve miniperkütanın ESWL'ye göre taşsızlık oranının daha yüksek ve yeniden tedavisi oranının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak miniperkütan sonrası hastanede yatış, ameliyat süresi, komplikasyon oranı ve radyasyona maruz kalmanın daha fazla olduğu görülmüştür.

ÖZEL HASTA GRUPLARINDA ESWL TEDAVİSİ

Üriner diversiyonlu hastalarda küçük üreter üst uç taşlarında ESWL etkili bir tedavi şeklidir. Ancak vakaların çoğunda taşsızlık elde etmek için endoürolojik bir girişim gerekir.

Transplante böbreklerde oluşan taşlar için ESWL bir seçenektir. Küçük kaliks taşları için ESWL minimal komplikasyon riski olan bir tedavi yöntemidir ancak taşın lokalizasyonu zor olabilir ve taşsızlık oranları düşüktür.

Kaliks divertikül taşlarında, pelvik böbrek ve at nalı böbreklerdeki taşlarda ESWL uygulanabilir. Fakat kaliks divertikülünde kaliks boynunun dar olması ve at nalı böbreklerdeki uygunsuz pozisyon nedeniyle kırılan parçaların dökülmesi güç olabilir.

KAYNAKLAR

1. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology. 10th ed.
2. Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E. Extracorporeally Induced Destruction of Kidney Stones By Shock Waves. Lancet. 1980;316(8207):1265–8.
3. Chaussy C, Schmiedt E, Jocham D, Brendel W, Forssmann B, Walther V. First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. J Urol. 1982;127(3):417–20.
4. Rassweiler JJ, Tailly GG, Chaussy C. Progress in lithotriptor technology. EAU Updat Ser. 2005;3(1 SPEC. ISS.):17–36.
5. Zhu S, Cocks FH, Preminger GM, Zhong P. The role of stress waves and cavitation in stone comminution in shock wave lithotripsy. Ultrasound Med Biol. 2002;28(5):661–71.
6. Rassweiler JJ, Knoll T, Köhrmann KU, McAteer JA, Lingeman JE, Cleveland RO, et al. Shock wave

technology and application: An update. Eur Urol. 2011;59(5):784–96.
7. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, Buck C, Conort P, Gallucci M. Guidelines on urolithiasis. Eur Urol [Internet]. 2021;40(4):362–71. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26344917%5Cnhttp://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR_full.pdf
8. Demirci D, Sofikerim M, Yalçin E, Ekmekçioğlu O, Gülmez I, Karacagil M. Comparison of conventional and step-wise shockwave lithotripsy in management of urinary calculi. J Endourol. 2007;21(12):1407–10.
9. Pishchalnikov YA, Neucks JS, Vonderhaar RJ, Pishchalnikova I V, Jr JCW, Mcateer JA. Aır Pockets Trapped Durıng Routıne Couplıng In Dry- Head Lıthotrıpsy Can Sıgnıfıcantly Reduce The Delıvery Of Shock Wave Energy. 2008;176:2706–10.
10. Assimos D, Krambeck A MN et al. Surgical management of stones: American Urological Association/ Endourological Society Guideline. 2016;196–1161.
11. Drake T, Grivas N, Dabestani S, Knoll T, Lamm TB, Maclennan S, et al. What are the benefits and harms of ureteroscopy (URS) compared with shock-wave lithotripsy (SWL) in the treatment of upper ureteral stones: A systematic review. Eur Urol Suppl [Internet]. 2017;16(3):e746–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1569-9056(17)30486-4
12. Wang H, Man L, Li G, Huang G, Liu N, Wang J. Meta-Analysis of Stenting versus Non-Stenting for the Treatment of Ureteral Stones. 2017;1–18.
13. Ahmed A, Musa K. Use of double-J stents prior to extracorporeal shock wave lithotripsy is not beneficial : results of a prospective randomized study. 2008;19–22.
14. Skolarikos A, Alivizatos G, De J. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy 25 Years Later : Complications and Their Prevention. 2006;50:2838.
15. Platonov MA, Gillis AM, Kavanagh KM. Evidence-based Guidelines for the Modern Era. 2008;22(2).

Üriner Diversiyon, Augmentasyon ve Nörojen Mesaneli Hastalarda Taş Hastalığına Yaklaşım

Gökhan ATIŞ

70 Bölüm

Günlük pratiğimizde gerek erişkin hastalarda onkolojik nedenlerle uygulanan üriner diversiyon operasyonları, gerekse ağırlıklı olarak pediatrik yaş grubunda mesane kapasitesini arttırmak amacıyla uygulanan augmentasyon operasyonları sıklıkla uygulanmaktadır. Bu operasyonlar ile başarılı sonuçlar elde edilebilmesine rağmen kısa ve uzun dönem içerisinde bazı komplikasyonlar gelişebilmektedir. Uzun dönem komplikasyonlardan birisi ise üriner sistemde taş formasyonu gelişmesidir. Bu bölümde üriner diversiyon, augmentasyon ve nörojen mesaneli hastalarda taş hastalığına yaklaşım incelenecektir.

ETYOLOJİ VE SIKLIK

Gerek üriner diversiyon gerekse augmentasyon operasyonu uygulanması ile üriner sisteme sıklıkla ileum olmak üzere bir barsak segmenti eklenmiş olmaktadır. Bu sebeple kalsiyum, fosfat, magnezyum gibi elementlerin ekskresyonu artmakta, gelişen metabolik asidoza bağlı hipositratüri, alkali idrar, artmış amonyum miktarı ve enterik hiperokzalüri gözlenebilmektedir. Bunlara ek olarak bakteriyel kolonizasyon ve özellikle nörojen mesaneli ve augmentasyon uygulanan hastalardaki üriner staz, taş oluşumu için diğer risk faktörleri olarak gösterilmektedir. Bu grup hastalardaki taş görülme sıklığı; ileal konduitli hastalarda %10-12, kolonik konduitli hastalarda %3-4, kock poşlu hastalarda %16.7, kontinan çekal rezervuarlı hastalarda %20, mitrofanoff prosedürü uygulanmış hastalarda ise %10-27 olarak bildirilmiştir. Bununla bereber taş tedavisi yapıldıktan sonra da mevcut risk faktörlerinin devamı nedeniyle taş rekürrensi olasılığı oldukça yüksektir. Bu grup hastada tedavi sonrası 5 yıllık takipte taş rekürrensi oranı %63'e dek ulaşabilmektedir.

TEDAVİ

Üriner sistem taş hastalığının güncel tedavileri arasında taşın yeri ve boyutuna göre vücut-dışı şok dalga tedavisi (ESWL), perkütan nefrolitotomi (PCNL), retrograd intrarenal cerrahi (RİRC) yer almaktadır. Bu yöntemler bu özel grup taş hastalığında da

geçerli tedavi yöntemleri olmakla beraber standart bir taş hastasına kıyasla, uygulama sırasında çeşitli zorluklar barındırmaktadır. Bunların başında rekonstrüksiyon uygulanmış üriner sistemde taşa ulaşma ve kırılan fragmanların spontan pasajında zorluk olması gelmektedir. Bu nedenle antegrad üreterorenoskopi gibi alternatif yöntemler de bu grup hastada kullanılabilecek tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır. Tüm bu yöntemlerin yanı sıra bu grup hastada taş oluşumunun tekrarını önlemek amacıyla medikal tedavilerin de uygulanması gerekmektedir.

ESWL

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) tedavi kılavuzuna göre küçük boyutlu böbrek taşlarının tedavisinde ESWL yönteminin yüksek başarı ve düşük komplikasyon oranları ile uygulanabileceği bildirilmiştir. Ancak bu hasta grubunda taş fragmantasyonu sağlanmış olsa dahi anatomik risk faktörleri nedeniyle taş pasajı sağlanmasında zorluk olabilmekte ve taşsızlık elde edilemeyebilmektedir. Yine bu hasta grubunda mevcut metabolik risk faktörleri ve üriner staz nedeniyle taş rekürrensi yüksek olduğundan tam taşsızlık elde etmek gerekmektedir. Bu hasta grubunda en geniş serili çalışma 2005 yılında El-Assmy ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır. 27 hastalık bu çalışma grubunda ESWL monoterapisi ile %81.5'lik başarı oranı elde edilirken hastaların %18.5'inde PCNL, antegrad üreterorenoskopi ve açık üreterolitotomi gibi ek girişimlere gereksinim duyulduğu bildirilmiştir.

ENDOÜROLOJİK YÖNTEMLER

Üst üriner sistemde taş boyutunun büyük olduğu veya ESWL tedavisinin başarısız olduğu durumlarda PCNL, retrograd/antegrag üreterorenoskopi gibi yöntemler uygulanabilir. Ancak bu grup hastada bu yöntemlerin uygulanması çeşitli zorluklar taşımaktadır. Bunların en önemlisi yeni orifislerin bulunması ve bu orifislerin kullanılarak işlemin gerçekleştirilmesidir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda EAU tedavi kılavuzu antegrad girişimi önermektedir. Özellikle non-reflüksif üreter anastomozu uygulanmış olan hastalarda retrograd girişimin güçlüğü nedeniyle antegrad girişim ön plana çıkmaktadır. Antegrad girişim uygulanacağı zaman retrograd yoldan kontrast madde verilemeyeceği için akses renal ultrasonografi eşliğinde yapılır ve tıpkı PCNL işlemindeki gibi sistem dilate edilir. Eğer işlem üreter taşları veya küçük boyutlu böbrek taşları için uygulanacaksa fleksible nefroskopların düşük çapları nedeniyle dilatasyonun mini-PCNL kadar uygulanması çoğu zaman yeterli olmaktadır. Eğer işlem büyük boyutlu böbrek taşı için uygulanıyorsa standart PCNL yöntemi tercih edilir. Antegrad yoldan takılmış olan bir kateter, aynı zamanda bu kateter aracılığıyla verilen kontrast veya metilen mavisi gibi ajanlarla retrograd yol da kullanılarak kombine girişimler de uygulanabilir.

Bu cerrahiler uygulanmadan önce unutulmaması gereken önemli noktalardan biri de bu grup hastalarda özellikle kontrastlı tetkikler de uygulanarak anatominin net bir şekilde görüntülenmesi ve cerrrahi tekniğin buna göre belirlenmesi gerekliliğidir.

İleal loop gibi kontinan olmayan diversiyon uygulanmış hastalarda üriner sistemde taş oluşumu loop içerisinde de gelişebilir. Bu durum stoma, stenozuna bağlı rezidü idrara bağlı olarak veya üst üriner sistemden pasaj veya yabancı cisimlere bağlı olarak gelişebilir. Bu hastalarda da mutlaka lopogram gibi kontrastlı tetkik uygulanmalı ve taş tedavisinin yanısıra eşlik eden stoma stenozu gibi patolojiler de tedavi edilmelidir. Bu hastalarda ideal tedavi yöntemi loop taşlarının transstomal yoldan ekstrakte edilmesidir.

Ortotopik yeni mesane uygulanmış kişilerde ise eksternal sfinkterin korunması önem arz etmektedir. Taş yükü düşük olgularda transüretral yol kullanılabilirken taş yükü fazla olan olgularda ise gerek mesane boynu gerekse eksternal sfinkterin korunması amacıyla perkütan girişim uygulanması tercih edilebilir.

Kontinan kutanöz diversiyon uygulanmış vakalarda ise poş taşlarının tedavisi kontinans mekanizmasının hasarlanması ve darlık ile sonuçlanabilir. Bu yüzden bu olgularda da peruktan yaklaşım ön plana çıkmaktadır.

Transstomal yaklaşım uygulanacak tüm olgularda girişim öncesinde komşu barsak anslarının görüntülenmesi gerekmektedir. Şüphe varlığında akses ultrasonografi eşliğinde yapılarak emniyetli bir giriş sağlanması gerekmektedir. Bununla birlikte transüretral/transstomal yoldan yerleştirilen fleksible sistoskopun cilde yansıyan ışığı hedef alınarak giriş yapılıp dilatasyon uygulanabilir. Dilatasyon amplatz dilatasyon setlerinin yanısıra laparoskopik trokarlarla da yapılabilir ve laparoskopik endobag de kullanılarak taşların endobag içinde kırılması ve endobag ile cilt insizyonundan çıkarılması sağlanabilir.

MEDİKAL TEDAVİ

Bu grup hastada taş rekürrensinin yüksek olması nedeniyle medikal tedavinin de ihmal edilmemesi gerekmektedir. Sıvı alımının arttırılması ve diyet düzenlemesi hakkında hastalar bilgilendirilmelidir. Bunun yanısıra hastalara taş analizi ve metabolik değerlendirmelerin de yapılarak uygun profilaktik medikal tedaviye alınması gerekmektedir. Her ne kadar bu grup hastada taş oluşum için suçlanan ana teori üriner staz oluşumu, buna sekonder olarak üriner enfeksiyon gelişmesi ve enfeksiyona sekonder olarak da üriner sistem taş hastalığı olsa da. son yıllarda yapılan geniş serili çalışmalarda bu grup hastada enfeksiyon taşları dışındaki taş tiplerinin de sıklıkla görülebileceği bildirilmektedir. Matlaga ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada perkütan nefrolitotomi operasyonu geçirmiş nörojen mesaneli 32 hastanın değerlendirilmesinde strüvit taşı sıklığı %32.5 olarak belirlenirken %67.5 oranında metabolik karakterde taş tipi (kalsiyum oksalat, ürik asit, mikst) saptandığı belirtilmiştir.

SONUÇ

Üriner diversiyon, augmentasyon ve nörojen mesaneli hastalarda uzun dönemde üriner sistemde taş formasyonu gelişebilmektedir. Bu grup hastada güncel endoürolojik yöntemler güvenle uygulanabilmekle beraber çeşitli zorluklar taşıyabilmektedir. Cerrahi tedavi öncesinde görüntüleme yöntemleri tam olarak uygulanmalı ve cerrahi yöntem

buna göre belirlenerek eşlik eden düzeltilebilecek patolojiler de düzeltilmelidir. Cerrahi sonrası dönemde ise taş rekürrensinin yüksek olduğu bu hasta grubunda gerekli profilaktik medikal tedaviler de uygulanarak hastalar yakın takip altında tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gerharz EW, Turner WH, Kälble T, Woodhouse CR. Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. BJU Int. 2003 Jan;91 (2) :143-9.
2. Terai A, Arai Y, Kawakita M, et al. Effect of urinary intestinal diversion on urinary risk factors for urolithiasis. J Urol 1995; 153:37-41.
3. Wullt B, Agace W, Mansson W. Bladder, bowel and bugs–bacteriuria in patients with intestinal urinary diversion. World J Urol 2004; 22 : 186–195
4. Suriano F, Gallucci M, Flammia GP et al. Bacteriuria in patients with an orthotopic ileal neobladder: urinary tract infection or asymptomatic bacteriuria? BJU Int 2008; 101 : 1576–1579
5. Okhunov Z, Duty B, Smith A D,et al. Management of urolithiasis in patients after urinary diversions. BJU international. 2011;108(3):330-336
6. Ginsberg D, Huffman JL, Lieskovsky G, et al. Urinary tract stones: a complication of the Kock pouch continent urinary diversion. J Urol 1991; 145:956-959.
7. Althausen AF, Hagen-Cook K, Hendren WH III. Non-refluxing colon conduit: experience with 70 cases. J Urol 1978; 120:35-39.
8. Schmidt JD, Hawtrey CE, Flocks RH, Culp DA. Complications, results and problems of ileal conduit diversions. J Urol 1973; 109:210-216.
9. Liard A, Seguier-Lipszyc E, Mathiot A, Mitrofanoff P. The Mitrofanoff procedure: 20 years later. J Urol 2001; 165:2394-2398.
10. Shokeir AA, Ghoneim MA. Further experience with the modified ileal ureter. J Urol 1995; 154:45-48.
11. Cohen TD, Streem SB, Lammert G. Long-term incidence and risks for recurrent stones following contemporary management of upper tract calculi in patients with a urinary diversion. J Urol 1996 Jan;155(1):62-5.
12. El-Assmy A, El-Nahas AR, Mohsen T, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy of upper urinary tract calculi in patients with cystectomy and urinary diversion. Urology. 2005; 66(3):510-513
13. Beiko DT, and Razvi H: Stones in urinary diversions: update on medical and surgical issues. Curr Opin Urol 2002;12: 297–303.
14. Türk C, Knoll T, Petrik A, Set al. European Association of Urology Guidelines on urolithiasis 2016. Available at: http://www.uroweb.org/gls/ pdf/20_Urolithiasis.pdf.
15. Delvecchio FC, Kuo RL, Iselin CE, et al. Combined antegrade and retrograde endoscopic approach for the management of urinary diversion-associated pathology. J Endourol 2000; 14: 251–256
16. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. J Urol 2003; 169:985–990.
17. L'Esperance JO, Sung J, Marguet C, L'Esperance A, Albala DM. The surgical management of stones in patients with urinary diversions. Curr Opin Urol. 2004 Mar;14 (2) :129-34.
18. Miller DC, Park JM. Percutaneous cystolithotomy using a laparoscopic entrapment sac. Urology 2003; 62: 333–336
19. Breda A, Mossanen M, Leppert J, et al. Percutaneous Cystolithotomy for Calculi in Reconstructed Bladders: Initial UCLA Experience. J Urol 2010; 183: 1989-93.
20. Matlaga BR, Kim SC, Watkins SL, Kuo RL, Munch LC, Lingeman JE. Changing composition of renal calculi in patients with neurogenic bladder. J Urol 2006; 175(5):1716-9.

Retrograd İntrarenal Cerrahi

Hakan KILIÇARSLAN, Mehmet Çağatay ÇİÇEK,

71 Bölüm

Birkaç dekad önce fleksibl üreterorenoskoplar (FURS) efektif bir çalışma kanalının olmaması nedeniyle yalnızca tanısal işlemler için kullanılıyordu. Bu nedenle, FURS' lerin kullanım endikasyonları sınırlıydı. 1986'da Stree ve ark. [ICU, 11] ilk olarak üst üriner sistem dolum defektlerinin değerlendirilmesi için üreteropyeloskopinin kullanımını tanımladı. Abdel-Razzak ve ark. 1994 yılında [ICU, 13] ilk olarak bir FURS' de küçük bir çalışma kanalı yoluyla üst üriner sistem biyopsisini tanımladı. Ayrıca, Bagley ve Erhard [ICU, 14], 1995 yılında üreter taşları için ilk Holmium: Yttrium Aluminium Garnet (YAG) lazer kullanımını bildirmiştir. Son olarak, 1998'de, Bagley [ICU, 15] üst üriner sistem tümörlerinin ilk üreteroskopik lazer tedavisini yayınlamıştır.

Fleksible üreterorenoskop teknolojisinde özellikle son iki dekadda, optik sistemlerinde, defleksiyon mekanizmasında yapılan geliştirmeler, lazer kırıcıların etkinliklerinin arttırılması ve daha ince kalibrasyonlarda ureterorenoskoplar geliştirilmesi FURS kullanımına ilginin artmasına ve retrograd intrarenal cerrahinin (RİRC) hem 2 cm' den küçük hem de 2 cm üzerindeki böbrek taşı tedavisinde ilk tercih edilecek tedaviler arasına girmesine vesile olmuştur (Cem 2, ICU, 1-2). Son dönemde fleksible üreterorenoskoplar geniş çalışma kanalı, aktif defleksiyon, dijital yüksek görüntü kalitesi ile daha sık olarak böbrek taşlarının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu gelişmelere rağmen RİRC göreceli olarak bir miktar daha fazla rezidüel taş fragmanlarına (RF) neden olabilmekte ve ek girişimler (çoklu seans RİRC, üreteral stent takılması vb.) gerektirebilmektedir (TÜD 3). Bununla birlikte, klinik uygulamada komplikasyonlar, maliyet etkinliği ve bu yeni cihazların aynı anda nasıl kullanılacağı dahil olmak üzere çeşitli endişeler ortaya çıkmıştır (ICU, 3).

HASTA DEĞERLENDİRME

Retrograd intrarenal cerrahi öncesi hasta hazırlığı ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneyi içermelidir. Hikayede özellikle idrar yolu enfeksiyonu ve ateş varlığı sorgulanmalıdır. Her ne kadar RİRC minimal invaziv taş cerrahisi olarak sınıflansa da literatürde

çok vaka yapan 11 endoüroloğun serisinde bildirdiği 6 mortaliteden dördü ürosepsise bağlı olduğu bildirilmiştir [Onur, 2]. Bu nedenle hikayede idrar yolu enfeksiyon varlığı dikkatle sorgulanmalıdır. Kanama diyatezi varlığı, antikoagülan tedavi alımı da sorgulanmalıdır. Kanama diyatezi varlığında gerekli önemler alınıp, medikal tedavi ile RİRC uygulanabilir.

RİRC öncesi üriner sistem taşı üriner ultrason, direk üriner sistem grafisi yol ile değerlendirilebilir, ancak kliniğimizde RİRC planladığımız hastayı non kontrast ince kesit spiral abdomen bilgisayarlı tomografi (NKBT) ile değerlendiriyoruz. Amerikan Üroloji Derneği/ Endoüroloji derneği kılavuzunda taş tedavisinde SWL ile RİRS arasında karar vermede NKBT önermektedir [Onur, 3]. Avrupa üroloji kılavuzunda 2 cm'nin altında şok dalga litotripsi ve endoürolojik yaklaşımı ilk seçenek olarak önerilmektedir [Onur, 4]. NKBT ile taş dansitesi ölçülmesi sonucu sert taşlarda (1000 HU üzeri) şok dalga litotripsi yerine RİRC öncelikle tercih edilebilir. NKBT ile ayrıca retrorenal kolon varlığını tespit edip RİRC sırasında karar değişikliği ile perkütan nefrolitotomiye geçilmesi durumunda kolon yaralanmasından kaçınmamızı sağlamaktadır. Bununla birlikte NKBT üriner sistem yapısı hakkında yeterli bilgi sağlayamamaktadır, biz üriner sistemi değerlendirmede işlem öncesi komplikasyondan (kontrast alerjisi, yüksek radyasyona maruziyet) kaçınmak için kontrastlı görüntüleme tercih etmemekle birlikte ihtiyaç halinde peroperatif skopi altında retrograd ürografi ile yeterli bilgi sahibi olabiliyoruz.

Ameliyat öncesi kan sayımı, kanama zamanları, böbrek fonksiyon testlerini içeren serum biyokimya testleri, tam idrar tetkiki ve idrar kültürü bakılmalıdır [Onur, 3]. İşlem öncesi mutlaka negatif idrar kültürü sağlanmalıdır. Enfeksiyon taşlarında idrar kültürü negatifliği sağlanamayabilir, böyle bir durumda Enfeksiyon Hastalıklarının görüşünü de alarak antibiyotik baskısı altında cerrahi yapılmalıdır ve cerrahi sonrası duyarlı antibiyotik tedavisi devam etmelidir. RİRC öncesi negatif kültürde de profilaktik antibiyotik önerilmektedir, gram negatif ve gram pozitif üropatojenleri kapsayan antibiyotik seçilmelidir [Onur, 3].

CERRAHİ TEKNİK

Retrograd intrarenal cerrahi öncesi hastaya kontralateral bacağı daha aşağıda ve lateralde olacak şekilde litotomi pozisyonunu verilir. Sistoskopi veya semirijit üreterorenoskop (URS) ile kılavuz tel ve güvenlik teli yerleştirilir, güvenlik teli çalışma teli yerinden çıktığında ihtiyaç halinde toplayıcı sisteme giriş yapılmasını sağladığı için önerilmektedir [Onur, 3].URS ile veya gerektiğinde kılavuz tel üzerinden takılan açık uçlu üreter kateter aracığıyla retrograd ürografi çekilerek üst sistem görüntülenir. Bizim uygulamalarımızda guide yerleştirme ve gerekirse retrograd görüntüleme esnasında süre kaybetmemek için sistoskopi yerine çift kanallı semirijid URS ile kılavuz ve güvenlik tellerini tek girişte yerleştiriyoruz. Sonrasında üreterin genişliğine ve taş boyutununa göre giriş kılıfı kullanılıp kullanılmayacağına karar verilir. Eğer kullanılmasına karar verildiyse kılavuz telin üzerinden giriş kılıfı yerleştirdikten sonra fleksible üreterorenoskopi ile üst sisteme ulaşılır. Eğer giriş kılıfı kullanılmayacaksa fURS cihazı kılavuz tel üze-

rinden ilerletilir, üreter orifisinden geçerken 180 derecelik rotasyon hareketiyle kılavuz tel FURS cihazının uç kısmının distalinden proksimaline getirilir ve üretere geçiş sağlanır. Renal sisteme ulaştıktan sonra kılavuz tel çekilir ancak güvenlik teli vaka sonuna kadar tutulur. Güvenlik teli olarak double j (D/J) stent teli kullanılabilir. Taşa müdahalede lazer litotriptör ile birlikte gerektiğinde basket kateter kullanılabilir. İşlem sonunda hasta yaşına ve boyuna uygun D/J stent takılabilir.

Retrograd İntrarenal Cerrahide kullanılan cihazlar

- Sistoskop veya semi-rijid üreterorenoskop
- Fleksible üreterorenoskop
- Lazer litotriptör
- Klavuz tel, D/J stent teli
- Giriş kılıfı
- Basket kateter
- D/J stenti

FLEKSİBLE ÜRETERORENOSKOP

Fleksibl üreterorenoskopi cihazları tek veya çok kullanım özelliklerine göre, optik iletim sistemlerine göre, çalışma kanalı sayılarına göre gibi değişik faktörlere göre sınıflandırılabilmektedir. Bu sınıflamalardan ilki tek kullanım veya çok kullanım özelliğine göre yapılmaktadır. Çok kullanımlık (reusable) cihazların dezavantajı maliyetlerinin yüksek olması ve ister cerrah kaynaklı isterse yardımcı sağlık personeli olsun tecrübesiz ellerde kullanım ömürlerinin ciddi anlamda kısalmasıdır. Yeniden kullanılabilir FURS' larin yüksek maliyeti; üretim, bakım, işleme, sterilizasyon, onarım ve personel ile ilişkilidir [ICU, 19]. Yapılan bir çalışmada yeniden kullanılabilir FURS ile gerçekleştirilen 28 prosedürün toplam maliyetinin (satın alma, bakım ve onarım maliyetleri) yaklaşık 50.000 $ (vaka başına ortalama 1.786 $); tek kullanımlık FURS ile yaklaşık 35.000$ (vaka başına ortalama 1.200$) olarak hesaplanmıştır. Tabi bu maliyetlerin ülkeden ülkeye farlılık göstereceği de akılda tutulmalıdır. Diğer bir yandan bir tek kullanımlık FURS maliyetinin 2500 $ olduğu bir hesaplamada yeniden kullanılabilir FURS' lar daha maliyet etkin (kost-efektif) bir konuma gelmektedirler (ICU, 3).



Resim 1. Fleksible üreterorenoskopun aktif kısım defleksiyonu

Günümüzde çeşitli çaplarda ve değişik defleksiyon kabiliyetli FURS cihazları mevcuttur. Tek lümenli modern FURS cihazlarında çalışma kanalı çapı 3.6mm'dir [7]. Yeni nesil cihazlarda defleksiyon 270 dereceye kadar olmakla birlikte lazer fiberinin bulunması defleksiyon miktarını azaltmaktadır [7] (Resim 1). 200 µm lazer fiberi en az defleksiyon kaybına neden olur [8]. Alt kalikse ulaşırken aktif defleksiyona ek olarak pasif defleksiyon ile maksimum defleksiyona ulaşılır. Pasif defleksiyon fURS cihazının aktif kısım proksimalinin pelvise dayandırılmasıyla elde edilir.



Resim 2. Fleksible Üreterorenoskop (a. Fiber, b. Dijital)

Fiber demetli fURS cihazlarında artan fiber sayısı görüntü kalitesi artırmakla birlikte hiçbir zaman lens sistemi (dijital veya video) ile edilen görüntü kalitesine ulaşılamamaktadır [9] (Resim 2). Ayrıca fiber demetleri defleksiyon hareketini sınırlamakla birlikte aşırı defleksiyonda zarar görebilmektedir. Fiberlerin zarar görmesi de görüntüde piksel kaybına neden olur. Görüntü kalitesini iyileştirme ve defleksiyonu arttırmak için uç kısmına yonga (chip on tip) yerleştirilen dijital fURS cihazları geliştirilmiştir. Dijital endoskoplarda uç kısımda optik lensler, CCD yongası içeren minyatür bir kamera mevcuttur [9]. Bu sistemde lensler elektromanyetik mikro sürücülerle hızla hareket ettirilmektedir, böylece hızlı fokuslama ve zumlama yapılabilmektedir [9]. İlk dijital fURS cihazı Olympus firması tarafından 2007 yılında kullanıma girmiştir[7]. Dijital fURS cihazlarında fiberlerden farklı olarak petek görüntüsü olmadan daha geniş açılı net görüntü elde edilmektedir. Bununla birlikte ilk dijital fURS cihazlarının çapı fiber fURS cihazlara göre 1,5 kat geniş idi [7]. FURS cihazının geniş çaplı olması dar üreterlerden geçişte ve infindibulumu dar kalikslerden geçişte zorluğa neden olmaktadır [7]. Günümüzde kullanılan optik ve dijital fURS cihazları ve teknik özellikleri Tablo 1' de özetlenmiştir.

FURS cihazı ile böbrek taşı tedavisinde cihazın ömrü ameliyat maliyetinin önemli kısmını oluşturmaktadır. Yeni cihazlarda ve deneyimli cerrahlar tarafından kullanılması durumunda ilk tamire kadar geçen süre daha uzundur. FURS cihazında bozukluk defleksiyon kaybı, dış kılıfta delik oluşması, buna bağlı sıvı girmesi, görüntüde bozulma, fiber aletlerde pixel kaybı şeklindedir. Tamire veya değiştirmeye kadar geçen süreyi uzatmak için bazı noktalara dikkat etmek gerekir. Kullanma süresiyle orantılı olarak fURS cihazının defleksiyon kabiliyeti azalmaktadır. 40. kullanım sonrası defleksiyon kaybı belirgin artmaktadır, ventral defleksiyonda %23 olan kayıp dorsalde %50'ye ulaşmaktadır [10]. Dar açılı alt kaliks taşlarında aşırı defleksiyon yapmak yerine basket kateter ile taşın üst kalikse veya pelvise alınması cihazı korumada yardımcı olacaktır. Bunun yanında bu cerrahiye başlandığında yapılmaması gereken önemli husus fURS cihazının içinde lazerin çalıştırılmasıdır ve çalıştırıldığında direk termal hasar ile görüntü kaybına neden olur, bunu engellemek için lazer fiberi koruyucu kılıfını görecek şekil-

Tablo 1. Günümüzde kullanımda olan fleksibl üreterorenoskopi cihazları ve teknik özellikleri

Marka	Model	Görüntüleme Sistemi	Görüş Açısı (°)	Defleksiyon Açısı (Yukarı/ Aşağı,°)	Uzunluk (mm)	Çalışma Kanalı (Fr)	Çap (Uç, Gövde, Fr)
Lumenis	Polyscope	Optik	-	180/ 0	-	3.6	8.0/ 8.0
Olympus	DUR-8 Elite	Optik	80	270/ 270	640	3.6	8.7/9.4
Gyrus	DUR-8 Ultra	Optik	80	270/ 270	650	3.6	8.6/ 9.36
ACMI	DUR- D	Dijital	80	250/ 250	650	3.6	8.7/ 9.3
Olympus	URF P5	Optik	90	275/ 180	670	3.6	5.3/ 8.4
	URF P6	Optik	90	275/ 275	670	3.6	4.9/ 7.95
	URF P7	Optik	90	275/ 275	670	3.6	4.9/ 7.95
	URF V2	Dijital	80	275/ 275	670	3.6	8.5/ 9.9
Storz	FLEX- X2S	Optik	110	270/ 270	675	3.6	7.5/ 8.4
	FLEX- XC	Dijital	90	270/ 270	700	3.6	8.5/ 8.5
Wolf	Cobra- M	Optik	85	270/ 270	680	3.3 (dual)	6.0/ 9.9
	Viper	Optik	86	270/ 270	680	3.6	6.0/ 8.8
	Boa- vision	Dijital	-	270/ 270	-	3.6	8.7/ -
	Cobra- vision	Dijital	-	270/ 270	-	3.6/ 2.4	9.9/ -
Stryker	Flex Vision U500	Optik	90	275/ 275	640	3.6	6.9/ 7.1

de sabitlenmelidir. Sabitlemede endoskopik sabitleyiciler kullanılmalıdır. Ayrıca lazer fiberi defleksiyonu azalttığı için geri çekip defleksiyon yapıldıktan sonra lazer fiberinin itilmesi cihazın kılıfında delik açarak sıvı girişine neden olur. Tek kullanımlık lazer probları FURS cihazının tamir fiyatını yaklaşık yarı yarıya azaltmakla birlikte toplam harcama azalmamaktadır [11]. Yine lazer probunun yerleştirmesi ve kullanımı sırasında oluşabilecek zararlar için lazer kılıfı geliştirilmiştir [12]. Bu kılıf, lazer girişi sırasında uygulanan gerekli kuvveti azaltarak girişe bağlı mekanik hasarı azaltırken defleksiyon ve sıvı akımını da azaltmaktadır ve ayrıca lazerin enerji zararını engelleyememektedir, bu nedenlerle yaygın kullanıma girmemiştir [13]. Temizleme esnasında kanalın içine pompa ile üreticinin önerdiği basınçta hava verilerek delikler tespit edilebilir ve erken fark edilen deliklerin minör tamirlerle düzeltilmesi maliyeti de azaltmaktadır [14].

Dijital FURS cihazları daha uzun ömürlü olmakla birlikte, kullanımda dikkat edilmesi gereken kurallar vardır. Her işlem öncesi defleksiyon ve görüntü kalitesi ile birlikte cihazın kontrolü, lazerin cihazın ucu düzken yerleştirilmesi, maksimum defleksiyonda lazerin kullanılmaması, uzun süre maksimum defleksiyondan kaçınmak, alt pol taşlarının basket ile üst kalikse yer değiştirilip kırılması, yüksek lazer enerjisinden kaçınılması önerilmektedir [15].

LAZER LİTOTRİPTÖRLER

1980'lerin sonunda kullanıma giren ilk lazerler uygulanan gücün fiber çapı ile ilişkili olması, kalsiyum oksalat monohidrat ve sistin taşlarını kıramaması sebepleriy-

le taş tedavisinde yaygınlaşmamıştır [16]. Holmium:Yittrium–Aluminum–Garnet (Holmiyum- YAG) lazer, klinik kullanıma girmesiyle taş kırmada altın standart olmuştur. Taş tiplerinden bağımsız yüksek etkinlik ve fiber çapından bağımsız güç uygulaması ile FURS cihazı ile taş tedavisinde çok önemli yer almıştır [17]. Holmiyum-YAG lazerin dalga boyu suyun absorbsiyon pik boyuna çok yakındır, bu nedenle su içinde olan taşta da dokuda da kullanılabilir [17]. Mukozaya direk temasta penetrasyon derinliği 300-400 nm'dir [17]. Taşın üzerine etkisi diğer lazer türlerinden farklı olarak fotomekanikten çok fototermaldir [17]. Bu da taş migrasyonuna neden olmadan taşın parçalara ayrılması yerine ufalanmasını sağlamaktadır.

Yeni geliştirilen Thulium fiber lazerin (TFL) dalga boyu uygulama alanına göre ayarlanabilmektedir. Suya yakın dalga boyu taş kırmada kullanılabilir, ayrıca standart silikon lazer iletim fiberleri ile kullanılabilmesi fURS cihazı ile kullanımına olanak sağlamaktadır [17]. Kullanımı sırasında oluşan yüksek ısı nedeniyle yüksek enerjide artmış sıvı irigasyon gerekliliği gibi kısıtlayıcı yönü yanında yüksek vuru hızı, yüksek güç dansitesi ile alternatif olarak sunulmaktadır [18]. Altın standart olan Holmiyum-YAG lazer karşısındaki yeri ancak klinik çalışmalarla ortaya konacaktır.

Çok yeni bir gelişme olarak piyasaya sürülen thulium fiber lazer cihazlar holmiyum lazer cihazlar ile karşılaştırıldığında, su içerisinde dört kat daha yüksek absorpsiyon oranı, FURS cihazların daha rahat defleksiyonuna izin veren ince fiber avantajı (50-150 μm), darbe başına daha düşük enerji (0.025 J kadar düşük) ve daha yüksek maksimum darbe tekrarlama oranı (2.000 Hz' e kadar) gibi avantajları bulunmaktadır



Resim 3. Değişik çaplarda lazer fiber uçları

Lazer ile litotripside amaç taşı parçalamak yerine toz haline getirmektir, özellikle yumuşak taşlarda boyama (painting) tekniği tercih edilir [19]. Bu teknikte 0.5 Joule'dan (J) başlayarak taşın sertliğine göre taş kırılmadan toz haline gelecek şekilde gücü ayarlanır ve lazer fiberi bir noktada sabit durmadan taşın üzerinde fırça ile boya yapar gibi gezdirilmelidir. Yeni tip cihazların bazı modellerinde lazer yüksek enerjide de parçalamadan toz haline getirebilmektedir. İkinci yöntem daha çok sert taşlarda tercih edilen delme yöntemidir [19]. Bu yöntemde taşın bir tarafından başlayıp hat boyunca delerek ilerlenir, ancak taşın orta noktasından girip fiberi taşa saplamaktan kaçınmak gerekir. Taş kırmada önerilen üçüncü yöntem ise fragmante taşlarda uygulanan patlamış mısır (popcorn) yöntemidir [19]. Bu yöntemde yığın halinde duran taşların üzerine prob sabit tutularak lazer uygulanır, küçük ve hafif parçalara yükselirken daha büyük parçalar kırılır. Tanımlanan bu üç yöntemin yanında lazer ile hareket ettiği için tam kırılamayan küçük fragmanlarda lazer gücü 0.3 J'a indirerek kırma işlemi yapılabilir.

Lazer fiberi inceldikçe defleksiyon kaybı azalır ve sıvı geçişi artar (Resim 3). Yaygın olarak kullanılan 273μm irigasyonu %53.7 azaltırken defleksiyon kaybı %4.4 ila 10.21 arasında olmaktadır [20].



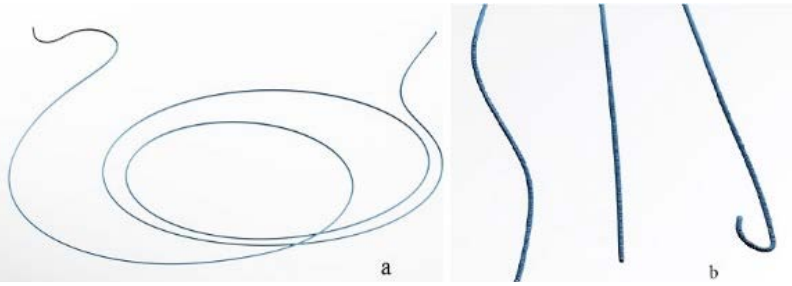
Resim 4. Giriş kılıfları

GİRİŞ KILIFI

Üreteral giriş kılıfı (ÜGK), FURS' nin toplama sistemine kolay yeniden girişi, Cihazın daha rahat hareket etmesi, artan intrarenal basıncın önlenmesi, salin irrigasyonunu kolaylaştırmak, daha iyi bir görüş sağlamak gibi birçok görevi üstlenmiştir. [ICU, 25,44] . 9,5/11.5 ila 14/16 Fr çapında ve 20 ila 55 cm uzunluğunda çeşitli ÜGK boyutları artık klinik kullanım için mevcuttur.

Kılıflarla ilgili çalışmaların deneysel olması nedeniyle geniş çaplı üreter kateterlerinin uzun süreli vakalarda üreter kanlanmasına etkileyerek neden olabileceği darlık insidansı açısından prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Çocuk hastalarda da retrospektif çalışmada kılıf kullanımında intraoperatif komplikasyon gelişiminin anlamlı fazla olduğu ancak uzun dönemde üreter darlığı insidansını arttırmadığı ve taşsızlık oranını anlamlı arttırmadığı bildirildi [ICU,24]. Kılıf kullanımı kararı deneyime, vaka durumuna göre verilmelidir.

İntrarenal basıncın intrarenal ve pyelosinus geri akış sınırının altında tutulması RİRC sırasında komplikasyonları önleyebilir. Aug ve ark. [ICU, 47] bir ÜGK' nin RİRC sırasında intrarenal basıncı %57 ila %75 oranında azaltarak böbreği koruyabildiğini bildirmiştir.



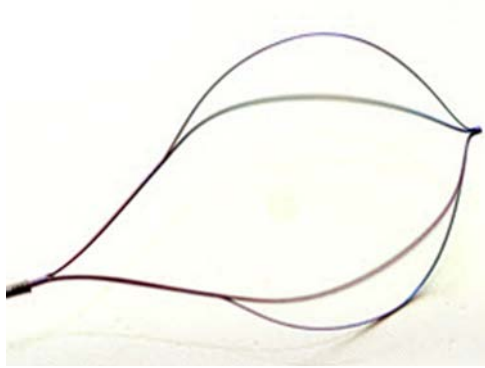
Resim 5. a. Sensör nitinol kılavuz teli, **b.** Amplatz superstiff tel

GÜVENLİK KILAVUZ TELİ:

Güvenlik kılavuz teli (KT), son yıllarda üreteroskopik cerrahide vazgeçilmez bir ekipman haline geldi. Toplayıcı sisteme kolay erişim, üreterdeki oryantasyon kaybının önlenmesi, üreter yaralanması ve perforasyon gibi intraoperatif komplikasyonların önlenmesi ve işlem sonunda (başarılı veya başarısız girişimler) üreter stentinin yerleştirilmesini kolaylaştırmak amaçlı kullanılmakla birlikte girişimleri güçleştirdiği noktalar da bulunmaktadır. örneğin özellikle kalibrasyonu az olan üreterlerde güvenlik KT olduğu zaman FURS cihazı rahat ilerletilememektedir. Patel ve ark. [ICU, 40] güvenlik KT' si kullanılmayan 268 vakalık serilerinde perforasyon veya avulsiyon gelişmemekle birlikte sadece %2.6 komplikasyon oranı bildirdiler. Başka bir çalışmada ise [ICU, 41] 305 üreteroskopik prosedürde, %89 oranda güvenlik KT kullanılmamasına rağmen komplikasyon izlenmediğini belirtmiştir. Ancak, EAU kılavuzu genellikle bir güvenlik KT' si yerleştirilmesini önerir [ICU, 42].

BASKET KATETER

Böbrek alt pol taşlarında basket kateter kullanılması lazer probu ile defleksiyon kaybı nedeniyle ulaşılamayan taşlara ulaşıp uygun lokalizasyona yer değiştirilmesini sağlayarak hem başarıyı arttırır, hem de cihaz ömrünü kısaltan uzun süreli defleksiyondan korunmayı sağlar. FURS cihazında kullanılan basket kateterler uçsuzdur (Resim 6). Uçsuz (tipless) kataterler daha hızlı hedeflenen basket çapına ulaşırlar [27] ve görüş alanı dışında uç kısmının mukozayı tutması ve zarar vermesi daha zordur. Ayrıca kılıfsız ol-



Resim 6. Nitinol basket kateter uç kısmı

ması aktif defleksiyonda 15-20 derece artma ve 2 ila 30 kat sıvı geçişine izin vermektedir [28]. Son dönemde giderek daha küçük çaplı basket kateterler kullanıma girmiştir, çap azaldıkça hareket kabiliyeti artmakla birlikte cihazın dayanıklılığı azalmaktadır [29]. 1.5 Fr cihaz kullanımı irigasyonu %62.24 azaltırken 3.0 Fr'te %99.1 azalır [20]. Ayrıca 1.5 ile 2.4 Fr arasındaki çaptaki basket kateterlerde maksimum defleksiyon açısı etkilenmemektedir [20].

Son dönemde çıkan iki lümenli FURS cihazları basket içine alınan taşı lazer litotriptör ile kırmayı cesaretlendirebilir ancak basket katetere lazerin teması görünmeyen yerde perforasyona neden olabileceği için kontrendikedir [30].

PREOPERATİF STENTİNG VE ÜRETERAL J STENT

Preoperatif stenting daha yüksek taşsızlık oranları, daha düşük intraoperatif komplikasyon (üreter yaralanmaları, vb.) insidansı ve ÜGK yerleştirmesini kolaylaştırması gibi avantajları olmakla birlikte uygulanması şart değildir. Düşük kalibrasyonlu üreter

nedeni ile FURS yerleştirilmesi vakaların yaklaşık %8.4 ila %16 [ICU 68,69] mümkün olamamaktadır. Bu gibi durumlarda pasif dilatasyon amaçlı 2. seans öncesi birkaç hafta üreteral stent yerleştirmek faydalı olabilmektedir.

Postoperatif stentleme; süresi üzerinde uzlaşılmış bir konu olmamakla birlikte, sıklıkla mukoza ödemi ve fragmanlara bağlı obstrüksyonu engellemek amaçlı yapılması yanında olası üreter yaralanması, perforasyon, rezidü fragman, kanamaya bağlı osbtrüskyon ve üriner enfeksiyonu önlemek için çoğu cerrah tarafından sıklıka tercih edilmektedir. Stentli hastalarda daha az ağrı olur ve ağrı için medikasyon ihtiyacında belirgin azalma saptanmıştır [Onur 31]. Ayrıca bizim serimizde de işlem sonrası D/J stent uygulaması 3. ay taşsızlık için bağımsız değişkendi [Onur 32]. Bu nedenlerle işlem sonrası D/J stent uygulaması taşsızlık ve hayat kalitesi açısından önermekteyiz.

FLEKSİBLE ÜRETERORENOSKOPİ İÇİN ROBOT:

İlk fURS cihazı için robot kullanımı 2008 yılında tanımlandı [33]. Kardiak elektrofizyolojik uygulamalar için geliştirilen ve FURS için yazılımı güncellenmiş cihaz kullanılan deneysel çalışmada harekette artış, ergonomide iyileşme, aletin stabilitesinde potansiyel faydalar bildirildi [33]. Aynı cihazın 18 hastalık ilk kontrol vakasız klinik çalışmasında cerraha rahatlık sağlayan güvenli bir yöntem olduğunu gösterdiler [34].

Ülkemizde fURS cihazı için geliştirilen İbni Sina (Roboflex Avicenna) isimli robotun ilk sonuçları 2014 yılında yayınlandı [35]. Bu çalışma ergonomik, güvenli bir cerrahi sağladığı bildirildi [35]. Robot yardımlı üreterorenoskopik böbrek taş cerrahisinin yerini saptamak için kontrol gruplu taşsızlık, komplikasyon oranları yanında hayat kalitesi ve maliyet hesaplamasının da yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

RETROGRAD İNTRARENAL CERRAHİ ENDİKASYONLARI:

Retrograd intrarenal cerrahide deneyim, cihazlardaki gelişmeye paralel olarak son yıllarda daha büyük taşlarda daha sık tercih edilmeye başlanmıştır. RİRC ile daha çok taşa müdahale edilmesi ve bu konuda literatürde bilgi birikiminin artması ile Avrupa ve Amerika kılavuzlarında son yıllarda daha öncelikli tedavi yöntemi olarak önerilmeye başlanmıştır [Onur 3,4]. Avrupa Üroloji Birliği (EAU) ürolitiyazis kılavuzları, RIRC' nin genellikle tedavi edilmemiş idrar yolu enfeksiyonu (İYE) gibi spesifik kontrendikasyonları olmayan hastalarda uygulanabileceğini belirtmektedir. Kılavuzlar ayrıca RIRS endikasyonları olarak; şok dalgası litotripsisi (SWL) için uygun olmayan <20 mm böbrek taşları; dik infundibular-pelvik açı, uzun alt pol kaliksi ve dar infundibulum gibi SWL için elverişsiz bir anatomi; >15 mm'lik alt pol taşları; hastanın tercihi; ve hastanın sosyal durumu (mesleği pilotluk olan hastanın seyehat zorunluluğu gibi) [ICU, 24,25]. İki cm' den büyük taşlar için ilk tercih edilecek yöntem perkütan nefrolitotomi (PNL) olmakla birlikte son zamanlarda bu tip taşlar için de RİRC sık uygulanır hale gelmiştir.

Yakın tarihli bir sistematik derleme ve meta-analizde, RIRS ile tedavi edilen 20 ila

35 mm böbrek taşlarının taşsızlık oranları %71 ila %95 idi [ICU, 26,27]. Grasso ve ark. 2 cm'den büyük böbrek taşına RİRC uyguladıkları ilk serilerinde bile başarı oranının ilk seansta %76 iken, ikinci seansla %90'a çıktığını bildirdiler [Onur, 37]Bu taşsızlık oranları için çoklu seans RİRC gerekebilse de deneyimli merkezlerde, deneyimli cerrahlar tek seans ile de bu oranlara ulaşılabilmektedir. Çoklu seans RİRC' nin büyük taşlarda ve özellikle enfeksiyon taşı olduğu düşünülen vakalarda; sepsis, septik şok, bakteriyemi gibi enfektif komplikasyonları engelleme açısından da önemli olabileceği herzaman akılda tutulmalıdır (ICU; 28,29).

Böbrek taşlarında RİRC perkutan nefrolitotomiye (PCNL) göre daha az invaziv bir tedavi yöntemidir. De va ark. 2 randomize, 8 nonrandomize çalışmayı dahil ettikleri metanalizlerinde PCNL'nin RİRC'e göre taşsızlık oranının fazla olduğunu, bununla birlikte komplikasyon oranının, hemoglobin düşüşünün ve hastanede kalışın da daha fazla olduğunu bildirdiler[36]. Ayrıca subgrup analizinde RİRC yapılan hastalar eğer mini PCNL veya mikro PCNL yapılan hastalarla karşılaştırılsa taşsızlık oranının daha düşük olduğunu saptadılar [36]. RİRC seçilmiş hastalarda daha düşük komplikasyon ve morbidite ile ve daha iyi taşsızlık sonucuyla mini ve mikro PCNL'den üstündür.

Alt kaliks taşlarında RİRC defleksiyonunu lazer probunun sınırlandırması, taşa yaklaşımı zorlaştırmaktadır. Grasso ve Ficazzola'nın 2 cm üzeri alt pol taşları üzerine ilk serilerinde taşsızlık oranının %65 olduğunu bildirdiler [39] ancak yeni serilerde gelişen teknoloji ve artan deneyim ile 2cm'den büyük taşlarda taşsızlık oranı %83'e çıkmıştır [40]. Alt pol taşlarında kaliks yapısı başarı oranını etkiler. Grasso ve Ficazzola uzun infindibulumun başarı oranını düşürdüğünü belirtirken[39], alt kaliks taşlarında kaliks boynu açısının 70° altında, infindibulum uzunluğunun 3 mm üzerinde, genişliğinin 3 mm altında olmasının başarıyı etkisini incelediğimiz 36 hastalık serimizde sadece kaliks genişliği taşsızlık ile ilişkili saptanmıştı [41]. Donaldson ve ark. metanalizde RİRC'nin SWL ile karşılaştırılmasında, özellikle 1 ile 2 cm arasında böbrek alt pol taşlarında daha yüksek taşsızlık oranı olduğunu bildirdiler [42], bununla birlikte alt pol taşlarında RİRS ile PCNL'yi karşılaştıran prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Obezitenin perkütan nefrolitotominin başarısına olumsuz etkisi literatürde bildirilmektedir. Fuller ve ark. 3,709 hasta sayılı yeni serilerinde obezlerde PCNL'de başarı oranının düştüğünü, ikincil tedavi gerekliğinin ve balon dilatatör kullanımının arttığını bildirdiler [43]. Ayrıca bu hastalarda var olan ek komorbiditeler daha az invaziv olan RİRC'i ön plana çıkarmaktadır. Wheat ve ark. vücut kitle indeksi (VKİ) 35 kg/m^2 üzerinde olan ve taş çapı 2 cm üzerinde olan 9 hastalık serilerinde 21 işlemde sadece %33 taşsızlık bildirdiler [44]. Bu kontrol grupsuz çalışmada ortalama VKİ 47.8 kg/m^2 olması, ortalama taş boyutu 3.8 cm olması, hastaların altısında staghorn taş varlığı ve tedavi sonrası ortalama taş boyutunun 3.3 cm azalması morbid obezitenin mi yoksa taş boyutunun mu başarısızlığın nedeni olduğu belirlemede zorluk oluşturmaktadır [44]. Ayrıca yazarlar morbiditesi yüksek olan bu grup hastada RİRC'in iyi bir seçenek olduğunu bildirdiler [44]. Çaşkurlu ve ark.'nın yeni çalışmalarında VKİ 30 kg/m^2 üzerinde olan hastalarda başarı ve komplikasyon

oranlarının VKİ düşük olan hastalarla benzer olduğunu bildirdiler [45]. Obez hastalarda da RİRC güvenle uygulanabilir bir seçenek olarak gözükmektedir.

Amerikan Üroloji Derneği/ Endoüroloji derneği kılavuzu toplam taş yükü 2 cm'nin altında olan çocuk hastalarda SWL veya RİRC'ı ilk basamak tedavi olarak önermektedir [3]. **Çocuklar**da küçük üreter kalibrasyonu klinik zorluk oluşturmaktadır. Başarılı bir müdahale için öncelikle böbreğe girişin sağlanması gerekmektedir. Kim ve ark. serilerinde çocuklarda RİRC işlemi sırasında retrograd girişimle böbreğe ulaşmanın sadece hastaların %57'sinde mümkün olduğunu bildirdiler [46]. Bu seride 1-2 haftalık double-j uygulaması sonrası yapılan RİRC'de tama yakın taşsızlık saptandı [46]. Miernik ve ark. böbreğe ulaşmayı kolaylaştırmak için RİRC öncesi double j veya üreter kateteri uygulamayı önermişlerdir [47]. Bununla birlikte Amerikan Üroloji Derneği/ Endoüroloji derneği kılavuzu üreter taşlarında üreterorenoskopik işlem öncesi rutin olarak D/J stent uygulamasını önermemektedir [3], böbrek taşı ile ilgili öneri olamamkla birlikte böbrek taşı içinde benzer yaklaşım uygun olacaktır.

Geçirilmiş açık böbrek cerrahisi cerrahiye bağlı ikincil darlıklar, pelvikalisiyel yapıdaki bozulmalara bağlı olarak RİRC açısından potansiyel zorluk yaratabilir. Osman ve ark. açık cerrahi sonrası RİRC ile böbrek taşı tedavisi uygulanan 53 hastalık serilerinde birinci ve ikinci seans sonrası başarı oranını sırasıyla %79.2 ve %92.4 olduğunu ve bir hastada belirgin kanama ve bir hastada üreteral perforasyon olmak üzere; iki hastada major komplikasyon bildirdiler[48]. Her ne kadar çalışmada kontrol grubu olmaması kesin karar vermeyi engellese de diğer serilerin verileri göz önüne alındığında başarı oranı benzer olmakla birlikte komplikasyon oranında hafif artışla, açık cerrahi sonrası da RİRC'nin iyi seçenek olduğunu düşündürmektedir.

RİRC yaklaşımda potansiyel engel olabilecek bir diğer faktör **böbrek anomali**leridir. Atış ve ark. atnalı böbrekli taş hastaların kapsayan 25 RİRC içeren serilerinde tek seansta başarı oranını %70, komplikasyon oranı hepsi minör olmak üzere %25 olarak bildirdiler [49]. Komplikasyonların 3 tanesi 24 saatte tedaviye cevap veren ateş, 2 tanesi transfüzyon ihtiyacı olmayan kanama olarak bildirildi [49]. Resorlu ve ark atnalı böbreğin RİRC başarısını etkilediğini multivaryant analizde gösterdiler, bununla birlikte univaryant analizde sınırda anlamlılık, yüksek başarı ve düşük komplikasyon oranıyla RİRC böbrek anomalilerinde güvenle uygulanabilir bir yöntem olarak değerlendirilmelidir [50]. RİRC ayrıca izole böbrek rotasyon anomalili hastalarda da yüksek başarı ve güvenle uygulanabilir [51].

Spinal kord yaralanmalı hastalar mesanenin nörolojik bozukluğuna bağlı olarak sıklıkla hiperrefleksi, dissinerji gelişmesi yüksek basınçlarla üst sistemi olumsuz etkiler. Bu hastalardaki hareketsizlik hem taş oluşum riskini hem de solunum sistemi problemlerini arttırmaktadır. Bununla birlikte sık idrar yolu enfeksiyonları ve yaralanma seviyesine göre otonomik disrefleksi gelişme riski bu hastalara yapılacak üriner sisteme girişimleri özellikli kılar. Wolfe ve ark. spinal kord yaralanmalı 29 hastalık serilerinde, 67 URS işleminin 43 tanesi RİRC ile böbrek taşına müdahaleyi içeriyordu, ilk işlem sonrası sadece %34.3 taşsızlık ora-

nı bildirdiler, ayrıca hastaların %29.9'unda çoğunluğu ciddi olan komplikasyon; 12 ürosepsis, 3 solunum yetmezliği, 3 obstrüksiyon, 2 perinefrik hemoraji, 2 otonomik disrefleksi, 1 hastada ölüm, bildirdiler [52]. Ayrıca beklenmedik şekilde inkomplet spinal kord yaralanması olanlarda daha yüksek komplikasyon olduğunu bildirdiler [54]. Madec ve ark. ise yeni serilerinde ciddi motor hasarılı nörojik hastalığı olan böbrek taşı için RİRC uygulanan 63 böbrek ünitesi içeren serilerinde hiçbir hastada ciddi komplikasyon bildirmediler [52]. Tepeler ve ark. ise spinal kord hasarı olan hastalarda yapılan 21 renal üniteyi içeren 27 URS vakasında 6 hastada komplikasyon geliştiğini ve bunlardan birinde ürosepsis, ikisinde ise solunum yetmezliği olduğunu bildirdiler [54]. %66.6 ünitede taşsızlık sağlanmıştı. Özellikle spinal kord hasarı olan hastalarda artmış komplikasyon oranları açısından işlem öncesi hastayı bilgi verilmelidir, bununla birlikte bu hasta grubunda aktif tedavi seçenekleri içerisinde RİRC kabul edilebilir komplikasyon oranıyla etkin bir tedavi yöntemidir.

Koagulopatiler böbrek taş cerrahisinde ve SWL'de önemli bir kısıtlayıcı faktördür. Bu hastalarda RİRC kullanımı potansiyel riskler barındırabilir. Bununla birlikte Christman ve ark. von Willebrand hastalığı olan 5 çocukluk serilerinde; 7 RİRC, 10 sistoskopi uygulamasında %100'lük taşsızlık oranı ve sadece 1 işlemde komplikasyon varlığıyla operasyon öncesi medikal tedavi ile RİRC'nin güvenli ve etkin bir yaklaşım olduğunu ortaya koydular [55]. Yine aktif antikoagulan kullanımı da böbrek taşına yaklaşımda önemli bir klinik sorundur. Turna ve ark. antikoagulanı ameliyat öncesi kesilemeyen 37 hastalık serilerinde, antikoagülan tedavisi kesilen kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hemoglobin anlamlı azalırken (0.6- 0.2 g/dl), hiçbir hastada kan transfüzyon ihtiyacı olmaması, sadece 3 hastada uzayan hematüri olması, buna karşın kontrol grubunda bir hastada tromboembolik olay gelişmesi ve kontrol grubuyla benzer %81 taşsızlık oranı ile RİRC antikoagulan devam etmek zorunda olan hastalarda ideal bir tedavi yöntemi olarak bildirdiler [56].

KOMPLİKASYONLAR:

RİRC güvenle uygulanabilen düşük komplikasyon oranlı minimal invaziv bir cerrahi işlemdir. Soliter böbrekteki taşlarda bile güvenle uygulanabilir [57].

%15.6'sında böbrek taşı, %9.6'sında böbrek ve üreter taşının beraber bulunduğu üreterorenoskopik cerrahi yapılan 11885 hastayı içeren prospektif CROES çalışmasında postoperatif komplikasyon oranı sadece %3.5 saptanmıştı [58]. Bu komplikasyonların büyük çoğunluğu Clavien grade 1 veya 2 (%2.8) komplikasyonlardı. En sık yan etki ateş (%1.8) idi, kan nakli %0.2 hastada gerekli oldu [60]. 5 hastada sepsis, akciğer embolizmi, kardiak, multipl organ yetmezliği, aritmiye bağlı mortalite geliştiği bildirildi [60]. Cindolo ve ark. 11 deneyimli endoüroloğun RİRC verilerini gözden geçirmelerini istedikleri çalışmalarında 6 mortalite bildirdiler [4]. Bu vakalardan bir tanesi anestezi indüksiyonu sırasında gelişirken, bir tanesinde ise kanamaya bağlı mortalite bildirildi[4]. Kanamaya bağlı mortalite bildirilen hastanında kan kültüründe ESBL E. Coli

üremesi mevcuttu[4]. Diğer dört hasta ise mortalite septik şoka bağlı idi. Bu dört hastanın hepsinde öncesinde idrar yolu enfeksiyonu atağı, aktif idrar yolu enfeksiyonu veya peroperatif saptanan tıkalı sistemde pürülan idrar mevcuttu [4]. Aktif enfeksiyonu olan hasta öncelikle mutlaka tedavi edilmelidir, peroperatif pürülan idrar geldiği tespit edilen hastada pürülan idrar ile dolu olan sistemin uzun süre yüksek basınç altında kalmasını engellemek için hemen D/J stent ve üretral sonda yerleştirerek işlemi sonlandırmak doğru tercih olacaktır [5]. Ayrıca daha önce idrar yolu enfeksiyonu atağı geçiren hastalar ile negatif kültür ancak aktif antibiyotik kullanıldığında sağlanan veya negatif kültür sağlanamayıp ancak baskı altında tedavi kararı verilen hastalarda artan enfeksiyon ve mortalite riski mutlaka hastaya belirtilmelidir. Bu hastalarda ameliyat öncesi enfeksiyon hastalıklarının görüşünü almaktan kaçınılmamalıdır.

Akut komplikasyonların dışında hastaların %8.4'ü ilk 3 ayda flank ağrısı ve üreteral stent rahatsızlığı nedeniyle başvurmaktadır [60]. RİRC korkulan uzun dönem komplikasyonı olan üreteral darlık büyük ihtimalle hastaların yüzde birinden azında görülür [59]. Dijital fURS'ler analoglara göre daha geniş çaplı olması komplikasyonlarda farklılığa neden olur. Bach ve ark. 157 hastalık serilerinde dijital fURS'de daha çok üreteral kılıf kullanımı gerektiğini ve buna bağlı olarak 77 hastanın ikisinde üreteral perforasyon komplikasyonu görüldüğünü bildirdiler [60]. Bununla birlikte her iki çaptaki fURS'lerde taş cerrahisi içinde minimal morbiditesi ile ön plana çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Vorreuther R, Franzen W, Engelking R. Ultrathin flexible endoscopes for ureteroscopy. A preliminary experimental and clinical study. Surg Endosc. 1989;3(4):212-5.
2. Cindolo L, Castellan P, Scoffone CM, Cracco CM, Celia A, Paccaduscio A, et al. Mortality and flexible ureteroscopy: analysis of six cases. World J Urol. 2016 Mar;34(3):305-10. doi: 10.1007/s00345-015-1642-0. Epub 2015 Jul 26. Review.
3. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, et al. Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART I. J Urol. 2016 Oct;196(4):1153-60. doi: 10.1016/j.juro.2016.05.090.
4. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. Eur Urol. 2016 Mar;69(3):475-82. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.041. Epub 2015 Sep 4. Review.
5. Takayasu H, Aso Y, Takagi T, Go T. Clinical application of fiber-optic pyeloureteroscope. Urol Int. 1971;26(2):97-104.
6. Bagley DH, Huffman JL, Lyon ES. Flexible ureteropyeloscopy: diagnosis and treatment in the upper urinary tract. J Urol. 1987 Aug;138(2):280-5
7. Borofsky MS, Shah O. Advances in ureteroscopy. Urol Clin North Am. 2013 Feb;40(1):67-78.
8. Abdelshehid C, Ahlering MT, Chou D, Park HK, Basillote J, Lee D, et al. Comparison of flexible ureteroscopes: deflection, irrigant flow and optical characteristics. J Urol. 2005 Jun;173(6):2017-21.
9. Schlegel S, Blase B, Brüggemann D, Bühs F, Dreyer R, Kelp M, et al. Endoscope with flexible Tip and Chip-on-the-Tip Camera. In World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering May 26-31, 2012, Beijing, China (pp. 2111-2114).
10. Traxer O, Dubosq F, Jamali K, Gattegno B, Thibault P. New-generation flexible ureterorenoscopes are more durable than previous ones. Urology. 2006 Aug;68(2):276-9; discussion 280-1.
11. Chapman RA, Somani BK, Robertson A, Healy S, Kata SG. Decreasing cost of flexible ureterorenoscopy: single-use laser fiber cost analysis. Urology. 2014 May;83(5):1003-5.
12. Herrmann TR, Bach T, Imkamp F, Tezval H, Klot C, Jonas U, et al. FlexGuard: a new laser insertion sheath: functional aspects in ureterorenoscopy (URS). World J Urol. 2007 Jun;25(3):269-73.
13. Durak E, Hruby G, Mitchell R, Marruffo F, Abundez JO, et al. Evaluation of a protective laser sheath for application in flexible ureteroscopy. J Endourol. 2008 Jan;22(1):57-60.

14. Khan F, Mukhtar S, Marsh H, Anjum F, Madaan S, Dickinson IK, et al. Evaluation of the pressure leak test in increasing the lifespan of flexible ureteroscopes. Int J Clin Pract. 2013 Oct;67(10):1040-3.
15. Karaolides T, Bach C, Kachrilas S, Goyal A, Masood J, Buchholz N. Improving the durability of digital flexible ureteroscopes. Urology. 2013 Apr;81(4):717-22.
16. Alexander B, Fishman AI, Grasso M. Ureteroscopy and laser lithotripsy: technologic advancements. World J Urol. 2015 Feb;33(2):247-56.
17. Pierre SA, Albala DM. The future of lasers in urology. World J Urol. 2007 Jun;25(3):275-83. Epub 2007 Jun 14. Review.
18. Hardy LA, Wilson CR, Irby PB, Fried NM. Thulium fiber laser lithotripsy in an in vitro ureter model. J Biomed Opt. 2014 Dec;19(12):128001.
19. Desai MR, Ganpule A. Flexible ureterorenoscopy. BJU Int. 2011 Aug;108(3):462-74.
20. Bach T, Geavlete B, Herrmann TR, Gross AJ. Working tools in flexible ureterorenoscopy--influence on flow and deflection: what does matter? J Endourol. 2008 Aug;22(8):1639-43.
21. Rehman J, Monga M, Landman J, Lee DI, Felfela T, Conradie MC, et al. Characterization of intrapelvic pressure during ureteropyeloscopy with ureteral access sheaths. Urology. 2003 Apr;61(4):713-8.
22. Monga M, Bodie J, Ercole B. Is there a role for small-diameter ureteral access sheaths? Impact on irrigant flow and intrapelvic pressures. Urology. 2004 Sep;64(3):439-41; discussion 441-2.
23. De S, Sarkissian C, Torricelli FC, Brown R, Monga M. New ureteral access sheaths: a double standard. Urology. 2015 Apr;85(4):757-63.
24. Wang HH, Huang L, Routh JC, Kokorowski P, Cilento BG Jr, Nelson CP. Use of the ureteral access sheath during ureteroscopy in children. J Urol. 2011 Oct;186(4 Suppl):1728-33.
25. Torricelli FC, De S, Sarkissian C, Monga M. Hydrophilic guidewires: evaluation and comparison of their properties and safety. Urology. 2013 Nov;82(5):1182-6.
26. Sarkissian C, Korman E, Hendlin K, Monga M. Systematic evaluation of hybrid guidewires: shaft stiffness, lubricity, and tip configuration. Urology. 2012 Mar;79(3):513-7.
27. Monga M, Hendlin K, Lee C, Anderson JK. Systematic evaluation of stone basket dimensions. Urology. 2004 Jun;63(6):1042-4.
28. Landman J, Monga M, El-Gabry EA, Rehman J, Lee DI, Bhayani S, et al. Bare naked baskets: ureteroscope deflection and flow characteristics with intact and disassembled ureteroscopic nitinol stone baskets. J Urol. 2002 Jun;167(6):2377-9.
29. Netsch C, Herrera G, Gross AJ, Bach T. In vitro evaluation of nitinol stone retrieval baskets for flexible ureteroscopy. J Endourol. 2011 Jul;25(7):1217-20.
30. Wilson CR, Hardy LA, Irby PB, Fried NM. Collateral damage to the ureter and Nitinol stone baskets during thulium fiber laser lithotripsy. Lasers Surg Med. 2015 Apr 14.
31. Torricelli FC, De S, Hinck B, Noble M, Monga M. Flexible ureteroscopy with a ureteral access sheath: when to stent? Urology. 2014 Feb;83(2):278-81
32. Kaygısız O, Kılıçarslan H, Coşkun B, Günseren Ö, Kordan Y. Böbrek taşlarının retrograd intrarenal cerrahi ile tedavisinde başarıyı etkileyen faktörler. 11. Ulusal Endoüroloji Kongresi, Antalya, Türkiye S-065 23-26 Nisan 2015.
33. Desai MM, Aron M, Gill IS, Pascal-Haber G, Ukimura O, Kaouk JH, et al. Flexible robotic retrograde renoscopy: description of novel robotic device and preliminary laboratory experience. Urology. 2008 Jul;72(1):42-6.
34. Desai MM, Grover R, Aron M, Ganpule A, Joshi SS, Desai MR, Gill IS. Robotic flexible ureteroscopy for renal calculi: initial clinical experience. J Urol. 2011 Aug;186(2):563-8.
35. Saglam R, Muslumanoglu AY, Tokatlı Z, Caşkurlu T, Sarica K, et al. A new robot for flexible ureteroscopy: development and early clinical results (IDEAL stage 1-2b). Eur Urol. 2014 Dec;66(6):1092-100.
36. De S, Autorino R, Kim FJ, Zargar H, Laydner H, Balsamo R, Torricelli FC, et al. Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2015 Jan;67(1):125-37. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.003. Epub 2014 Jul 23. Review
37. Grasso M, Conlin M, Bagley D. 0 Retrograde ureteropyeloscopic treatment of 2 cm. or greater upper urinary tract and minor Staghorn calculi. J Urol. 1998 Aug;160(2):346-51.
38. El Hamed AMA, Elmoghazy H, Aldahshoury M, Riad A, Mostafa M, Farag F, et al. Single session vs two sessions of flexible ureterosopy (FURS) for dusting of renal pelvic stones 2-3 cm in diameter: Does stone size or hardness play a role in number of sessions to be applied?" Turk J Urol. 2017 Jun;43(2):158-161. doi: 10.5152/tud.2017.61257.
39. Grasso M, Ficazzola M. Retrograde ureteropyeloscopy for lower pole caliceal calculi. J Urol. 1999 Dec;162(6):1904-8.
40. Cohen J, Cohen S, Grasso M.Ureteropyeloscopic treatment of large, complex intrarenal and proximal ureteral calculi. BJU Int. 2013 Mar;111(3 Pt B):E127-31
41. Kilicarslan H, Kaynak Y, Kordan Y, Kaygisiz O, Coskun B, Gunseren KO, et al. Unfavorable anatomical factors influencing the success of retrograde intrarenal surgery for lower pole renal calculi. Urol J. 2015 Apr 29;12(2):2065-8.
42. Donaldson JF, Lardas M, Scrimgeour D, Stewart F, MacLennan S, Lam TB, et al. Systematic review and

meta-analysis of the clinical effectiveness of shock wave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery, and percutaneous nephrolithotomy for lower-pole renal stones. Eur Urol. 2015 Apr;67(4):612-6. doi: 10.1016/j.eururo.2014.09.054. Review.
43. Fuller A, Razvi H, Denstedt JD, Nott L, Pearle M, Cauda F, et al; CROES PCNL Study Group. The CROES percutaneous nephrolithotomy global study: the influence of body mass index on outcome. J Urol. 2012 Jul;188(1):138-44
44. Wheat JC, Roberts WW, Wolf JS Jr. Multi-session retrograde endoscopic lithotripsy of large renal calculi in obese patients. Can J Urol. 2009 Dec;16(6):4915-20.
45. Caskurlu T, Atis G, Arikan O, Pelit ES, Kilic M, Gurbuz C. The impact of body mass index on the outcomes of retrograde intrarenal stone surgery. Urology. 2013 Mar;81(3):517-21.
46. Kim SS, Kolon TF, Canter D, White M, Casale P. Pediatric flexible ureteroscopic lithotripsy: the children's hospital of Philadelphia experience. J Urol. 2008 Dec;180(6):2616-9
47. Miernik A, Wilhelm K, Ardelt PU, Adams F, Kuehhas FE, Schoenthaler M. Standardized flexible ureteroscopic technique to improve stone-free rates. Urology. 2012 Dec;80(6):1198-202.
48. Osman MM, Gamal WM, Gadelmoula MM, Safwat AS, Elgammal MA. Ureteroscopic retrograde intrarenal surgery after previous open renal stone surgery: initial experience. Urol Res. 2012 Aug;40(4):403-8.
49. Atis G, Resorlu B, Gurbuz C, Arikan O, Ozyuvali E, Unsal A, et al. Retrograde intrarenal surgery in patients with horseshoe kidneys. Urolithiasis. 2013 Feb;41(1):79-83
50. Resorlu B, Unsal A, Gulec H, Oztuna D. A new scoring system for predicting stone-free rate after retrograde intrarenal surgery: the "resorlu-unsal stone score". Urology. 2012 Sep;80(3):512-8
51. Oğuz U, Balci M, Atis G, Bozkurt OF, Tuncel A, Halis F, et al. Retrograde intrarenal surgery in patients with isolated anomaly of kidney rotation. Urolithiasis. 2014 Apr;42(2):141-7. doi: 10.1007/s00240-013-0625-0.
52. Wolfe T, Klausner AP, Goetz LL, King AB, Hudson T, Gater DR. Ureteroscopy with laser lithotripsy for urolithiasis in the spinal cord injury population. Spinal Cord. 2013 Feb;51(2):156-60.
53. Madec FX, Suply E, Luyckx F, Nedelec M, Chowaniec Y, Branchereau J et al. Flexible ureterorenoscopy and laser lithotripsy for upper urinary tract stones in neurologic patients with severe motor disability. Prog Urol. 2017 May;27(6):369-374. doi: 10.1016/j.purol.2017.03.002. Epub 2017 Apr 1. French.
54. Tepeler A, Sninsky BC, Nakada SY. Flexible ureteroscopic laser lithotripsy for upper urinary tract stone disease in patients with spinal cord injury. Urolithiasis. 2015 Nov;43(6):501-5. doi: 10.1007/s00240-015-0786-0.
55. Christman MS, Ziemba J, Casale P. Flexible ureteroscopy in children with von Willebrand disease. J Endourol. 2012 Jul;26(7):783-6.
56. Turna B, Stein RJ, Smaldone MC, Santos BR, Kefer JC, Jackman SV, et al. Safety and efficacy of flexible ureterorenoscopy and holmium:YAG lithotripsy for intrarenal stones in anticoagulated cases. J Urol. 2008 Apr;179(4):1415-9.
57. Knoll T, Jessen JP, Honeck P, Wendt-Nordahl G. Flexible ureterorenoscopy versus miniaturized PNL for solitary renal calculi of 10-30 mm size. World J Urol. 2011 Dec;29(6):755-9.
58. de la Rosette J, Denstedt J, Geavlete P, Keeley F, Matsuda T, Pearle M, et al; CROES URS Study Group. The clinical research office of the endourological society ureteroscopy global study: indications, complications, and outcomes in 11,885 patients. J Endourol. 2014 Feb;28(2):131-9. doi: 10.1089/end.2013.0436.
59. Bagley DH.Expanding role of ureteroscopy and laser lithotripsy for treatment of proximal ureteral and intrarenal calculi. Curr Opin Urol. 2002 Jul;12(4):277-80.
60. Bach C, Nesar S, Kumar P, Goyal A, Kachrilas S, Papatsoris A, Masood J, Buchholz N. The new digital flexible ureteroscopes: 'size does matter'--increased ureteric access sheath use! Urol Int. 2012;89(4):408-11.

Perkütan Nefrolitotomide Akses Teknikleri

Yusuf ÖZLÜLERDEN, İlker SEÇKİNER

72 Bölüm

Perkütan nefrolitotomi (PNL) 2 cm üzerindeki böbrek taşlarında, çoklu sayıdaki böbrek taşlarında, staghorn böbrek taşlarında, ekstrakorporeal şok dalga tedavisi (ESWL) ve retrograd intrarenal cerrahinin (RİRC) uygun veya başarılı olmadığı 2 cm altı böbrek taşlarında tercih edilen tedavi yöntemidir. 1950'li yıllarda hidronefrozlu böbreklerde perkütan iğne aracılığıyla yapılan aspirasyon tedavi deneyimleri ve antegrad piyelografi uygulamaları sunulduktan sonra perkütan yolla böbreğe yapılan girişimler yaygınlaşmaya başlamıştır. Böbrek taşlarının tedavisinde PNL ilk kez 1976 yılında Fernström ve Johansson tarafından tanımlanmıştır. Beş hastadan oluşan ilk seri yayınlanmış ve prone pozisyonunda PNL ile ilgili ilk tanımlama yapılmıştır.

Perkütan nefrolitotomide standart hasta pozisyonu prone (yüzükoyun) pozisyondur. Ancak bunun yanında prone-fleks, supin, supin-oblik, bacaklar ayrık modifiye lateral pozisyonlar tarif edilmiştir. Prone pozisyonu, geniş bir alan sağlayarak hem böbreğe girişte hem de böbreğe girdikten sonra çalışma sırasında avantaj sağlamaktadır. Bu avantajlarına rağmen prone pozisyonunun dezavantajları da mevcuttur. Başta solunum sıkıntıları olmak üzere muhtemel göz, spinal ve periferal sinir sorunları ile dolaşım sıkıntılarına neden olabilmektedir. Bu sorunlar özellikle şişman, solunum ve dolaşım problemleri olan hastalarda daha ön plana çıkmaktadır. Ayrıca PNL'nin ilk aşamasında hastaya iki ucu açık üreteral kateter supin (sırtüstü) pozisyonunda konulmakta, sonra anestezi almakta olan hasta prone pozisyonuna çevrilmektedir. Bu da hem zaman kaybına neden olmakta hem de aşırı bir çaba gerektirmektedir. Bütün bu dezavantajları ortadan kaldırmak ve aynı zamanda üreteral yoldan retrograd girişimleri gerçekleştirilebilmek için son 10 yılda supin pozisyonunda PNL yaygınlaşmaya başlamıştır. Avantajlarına rağmen supin pozisyonunda PNL daha lateral bir girişe sebep olmakta ve daha dar bir çalışma alanı sağlamaktadır. Avrupa üroloji kılavuzlarında her iki pozisyonun da avantajları olmasına rağmen komplikasyon ve başarı oranlarının benzer olduğu bildirilmektedir.

Perkütan nefrolitotomi ameliyatının pozisyon sonrası ilk ve en önemli basamaklarından birisi doğru yerden ve uygun bir şekilde giriş işleminin gerçekleştirilmesidir. Taşa ulaşmak için en uygun kaliks seçimi sağlanmalıdır. Bu seçim yapılırken taşa en kısa mesafede ulaşımı sağlayarak tüm taşların temizlenmesine olanak sağlayacak kaliksin bulunması önemlidir. İşlem öncesi hasta planlamasında ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) veya intravenöz pyelografi (İVP) ile hem çevre organ yapıları hem de böbrek anatomisi görülerek kaliks seçimi planlanabilir. Ayrıca işlem sırasında giriş öncesi retrograd pyelografi ile tekrar değerlendirilebilir. Mümkünse posterior ve alt kalikslerin seçilmesi vasküler yaralanma riskini azaltmaktadır. Ayrıca mevcut durumda dilate kalikslerden giriş sağlanması başarı oranını arttırmaktadır.

PERKÜTAN NEFROLİTOTOMİ ÖNCESİ HASTA HAZIRLIĞI

Tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, tam idrar tetkiki ve pıhtılaşma profilini de kapsayan rutin laboratuvar testleri yapılmalıdır. Herhangi bir kanama diyatezi varsa cerrahi öncesi düzeltilmelidir. PNL için kesin kontrendikasyonlardan birinin düzeltilmemiş bir koagülopati olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Antiagregan veya antikoagülan ilaçlar elektif PNL'den önce kesilmeli ve riskli hastalar; kardiyoloji, hematoloji veya anesteziye danışılarak tedavileri düzenlenmelidir.

Diğer bir kontrendikasyon ise aktif üriner sistem enfeksiyonu varlığıdır. Üriner sistem enfeksiyonu olan veya şüphesi bulunan hastalardan idrar kültürü istenmeli ve hastalar sonucuna göre spesifik antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Tedavi sonrası negatif idrar kültürü elde edildikten sonra PNL planlanmalıdır.

Taşların sayısı ve yerleşimini belirlemede ve ayrıca perkütan yaklaşımı planlamada gerekli olan böbreğin anatomik detaylarını ortaya koymak için, İVP ve BT gibi preoperatif görüntülemeler kullanılmaktadır. Günümüzde en sık tercih edilen görüntüleme yöntemi non-kontrast BT'dir. Özellikle son teknolojik gelişimlerle daha az radyasyon dozlarında da kaliteli görüntülerin elde edilmesiyle BT ön plana çıkmaktadır. BT'nin diğer bir avantajı da komşu organlarla olan ilişkiyi daha iyi göstermesidir. Prone pozisyonu uygulanan kliniklerde BT çekiminin de prone pozisyonunda yapılması çevre yapıları ve akses uygunluğunu değerlendirmede yardımcı olmaktadır. Gerektiği takdirde özellikle anomalili böbreklerde kontrastlı BT kullanımı da avantaj sağlamaktadır. Fonksiyonel değerlendirme gereksinimi olması halinde DMSA, DTPA veya MAG-3 renal sintigrafik tetkikler özellikli vakalarda kullanılabilir.

PERKÜTAN NEFROLİTOTOMİ ANESTEZİ TEKNİĞİ

Perkütan nefrolitotomi işlemi prone pozisyonda genellikle genel anestezi altında uygulanır. Ancak son zamanlarda epidural, iv sedasyon ve lokal anestezi altında yapılan PNL ameliyatları tariflenmiştir. Özellikle spinal/epidural anestezi planlanan hastalarda intraoperatif ağrı palyasyonu açısınca dikkatli olunmalı ve uzun sürecek işlemlerde yetersiz kalabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. PNL için dikkat edilmesi

gereken medikal bir problem yoksa operasyonun genellikle prone posizyonunda yapılmasında herhangi bir sıkıntı bulunmamaktadır. Obez hastalarda, prone posizyonunda intraabdominal basınç artışı oluşacağından, bu tür hastalarda prone posizyonda kardiyo-respiratuvar sıkıntılar olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca prone pozisyonunda muhtemel göz içi basınçta yükselme, spinal ve periferal sinir sorunları ile dolaşım sıkıntılarına neden olabilmektedir. Bu sorunlar özellikle şişman, solunum ve dolaşım problemleri olan hastalarda daha ön plana çıkmaktadır. Ayrıca PNL'nin ilk aşamasında hastaya üreteral kateter supin (sırtüstü) pozisyonunda konulmakta, sonra anestezi almakta olan hasta pron pozisyonuna çevrilmektedir. Bu sırada entübasyon tüpü malrotasyonu ve hasta yaralanmasına neden olabileceği için dikkatli olunmalıdır.

Perkütan Nefrolitotomi İçin Gerekli Enstrüman ve Cihazlar

1. Giriş iğnesi (tercihen 18G)
2. Kılavuz tel (Hidrofilik uçlu, superstiff)
3. Açık uçlu üreter kateteri (5-6F)
4. Dilatasyon seti (Balon, amplatz, metal dilatatör vs.)
5. Nefroskop
6. Nefrostomi tüpü (Reentry, Nelaton kateter, vb)
7. C-kollu skopi cihazı, USG
8. Taş çıkarma forsepsleri
9. Taş kırıcılar (pnömotik, ultrasonik, lazer)
10. Monitör ve endovizyon sistemi
11. İrrigasyon sistemi

Böbreğe girişte çeşitli yöntemler kullanılabilir. Konvansiyonel yöntemler halen en sık kullanılan yöntemler olmasına rağmen günümüzde yeni teknolojik gelişmelerle navigasyonel sistemlerle ilgili gelişmeler hızla artmaktadır. Uygun vakalarda BT ve magnetik rezonans (MR) eşliğinde PNL de uygulanabilmektedir. Ancak son zamanlarda radyasyondan korunmak amacıyla ultrasonografi ya da endoskopik yöntemler de kullanılmaktadır. Her tekniğin kendine özgü avantaj ve dezavantajları mevcuttur.

KONVANSİYONEL AKSES TEKNİKLERİ

Floroskopi Yardımlı Akses

Konvansiyonel yöntemler içinde floroskopi yardımlı tek planlı (monoplanar) giriş, iki planlı (biplanar) giriş ve triangulasyon tekniği en sık kullanılan yöntemlerdir. Biplanar giriş daha güvenli olmakla birlikte monoplanar giriş tekniği çoğu klinikte yaygın bir şekilde başarılı olarak uygulanmaktadır. Perkütan trakt oluşturulurken radyolojik görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Genellikle bu amaçla floroskopi kullanılmaktadır.

Monoplanar Akses

Tek planlı giriş genellikle tecrübeli endoürologlar tarafından tercih edilir. Hasta prone pozisyonunda iken C kollu röntgen cihazı düz konumdadır yani 90°'dir. Cerrah gireceği kaliksi belirler. Direkt taş görüntüsü hedeflenmeyecekse üreter kateterinden opak madde verilir ve kaliksler belirlenir, girilecek kaliks hedeflenerek iğne, uygun cilt alanından hasta ile 30° oluşturacak şekilde hedefe ilerletilir. Böbreğe girildiği

hissedilir ve skopide böbrek ile iğnenin hareketinden böbrek içinde olduğu anlaşılabilir **(Resim 1a)**. İğnenin iç kılıfı çıkarılarak idrar gelip gelmediği test edilir ya da üreter kateterinden steril sıvı (serum fizyolojik) verilerek iğneden gelip gelmediği kontrol edilir. Böbrek toplayıcı sistemi içinde olduğumuz teyit edildikten sonra kılavuz tel ilerletilir ve böbrek içine yerleşilir. İdeali kılavuz telin üretere yerleştirilmesidir. Ancak bu her zaman mümkün olmaz.

Biplanar Akses

İki planlı giriş tekniğinde ise; C-kollu cerraha doğru takriben 30° rotasyon yaptırılır. Bu, C-kollunun ekseninin böbrekle aynı düzleme gelmesini sağlayarak posterior kalikslerin doğrudan dikine görünümünü verir. Kaliks belirlendikten sonra cilt bölgesi bir klemp yardımıyla işaretlenir, iğne girilecek kalikse hedeflendikten sonra 30°'lik skopi ile aynı plana getirilerek iğnenin nokta şeklinde görülmesi sağlanır. Bu floroskopi ekranındaki görüntüye "boğa gözü işareti (Bull eye)" denir **(Resim 1b)**. İğne bu pozisyonda ilerletilir. Daha sonra skopi 90°'e getirilerek iğnenin böbreğe uzaklığı tespit edilir ve iğne uygun şekilde böbreğe yerleştirilir. Böbrek toplayıcı sistemi içinde olduğumuz teyit edildikten sonra kılavuz tel ilerletilir ve böbrek içine yerleşilir.

Üst kalikse girişte veya interkostal giriş tercih edilmediği durumlarda en sıklıkla kullanılan tekniklerden biri de triangulasyondur. C-kollu hastanın üzerinde dik açı (90°) pozisyonuna getirilir. C-kollu bu pozisyonda iken cilt üzerinde bir klemple girişin arzu edildiği kaliks işaretlenir. Bu düzlem arzu edilen kalikse iğne girişinin medial mesafesini belirler. Daha sonra C-kollu cerraha doğru 30° eğilerek posterior kaliks grubunun dik görünümü sağlanır. C-kollu 30°'de iken kaliksin üzerindeki cilt



Resim 1. Monoplanar akses (a), biplanar akses (b) ve triangulasyon (c) teknikleri

bölgesi ilk bölgenin daha lateralinde olmak üzere işaretlenir. Cerrah cilt yüzeyindeki bu noktayı kullanarak 12. kotun 1-2 cm altına kadar ilerler ve üçüncü nokta işaretlenir. Bu üçüncü nokta iğne girişi için kullanılır. İğne bu noktadan vertikal düzlem ile 30°'lik birleşme noktasına kadar ilerletilir. Böylece 3 eksenin birleşme yerinde böbreğe giriş sağlanır **(Resim 1c)**. Böbrek toplayıcı sistemi içinde olduğumuz teyit edildikten sonra kılavuz tel ilerletilir ve böbrek içine yerleşilir.

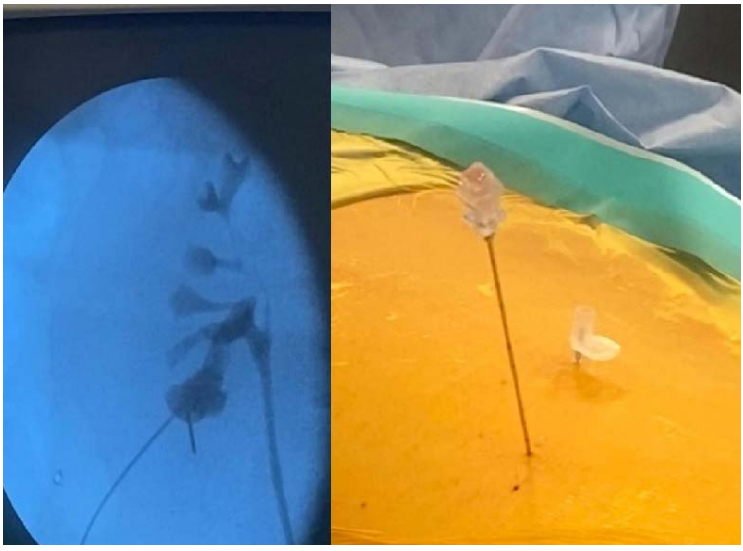
Yeni geliştirilmiş dijital teknoloji, üç boyutlu floroskopik sistemlerdir. Bu sistemlerin en büyük avantajları böbreğin derinliği dahil bütün boyutlarına hâkim olmak ve bu sayede giriş planlanan kaliksiyel sistemin anatomisini çok iyi bir şekilde ortaya koymaktır. Bu amaçla domuzlar üzerinde üç boyutlu floroskopik sistemle böbrek kaliks-lerine giriş denenmiş ve %100 başarı elde edilmiştir. Bu tekniğin insanlar üzerindeki sonuçları için daha fazla hayvan çalışması ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Needle Kiss Tekniği (iğne-öpücük tekniği)

C-kollu hastanın üzerinde dik açı (90°) pozisyonuna getirilir. C-kollu bu pozisyonda iken girişin arzu edildiği kaliks işaretlenir. 20G iğne ile dik olarak kalikse girene kadar ilerlenir. Bu düzlem arzu edilen kalikse iğne girişinin derinliğini belirler. Daha sonra C-kollu cerraha doğru 30° eğilerek kaliks grubunun içindeki iğne hedeflenerek 18G başka bir iğne ile giriş yapılır. Her iki iğnenin de aynı hedefte buluştuğu gözlenince iğne içi çıkarılır ve sıvı geldiği görüldüğünde doğru yerde olduğu belirlenir **(Resim 2)**. Sonrasında standart uygulamaya devam edilir.

USG Yardımlı Akses

Ultrasonografi eşliğinde böbrek içine girişi tecrübeli ürologlar oldukça başarılı olarak gerçekleşebilmektedir **(Resim 3)**. Başarı oranları %88 ile %99 arasında bildirilirken komplikasyon oranları ise %4-8 ara-



Resim 2. Needle Kiss Tekniği (iğne-öpücük tekniği)

sında bildirilmiştir. USG eşliğinde böbrek içine giriş tekniğinin en önemli avantajları arasında radyasyon olmaması, böbrek ile cilt arasındaki dokuların yapısı ile böbrek etrafındaki organların konumunun net anlaşılabilmesi, kontrast maddeye ihtiyaç duyulmaması, renkli Doppler USG sayesinde intrarenal vasküler hasardan kaçınılmasıdır. Aynı zamanda bu teknik supin pozisyonunda da uygulanabilir ve özellikle çocuk hastalarda güvenli böbrek girişi sağlayabilir. Ancak iğnenin böbrek içinde olduğunun anlaşılması operatörün tecrübesine bağlıdır. Ayrıca iğneyle böbreğe girdikten sonra kılavuz telin yerleştirilmesi esnasında telin sonografik olarak belirlenememesi sorun olabilmektedir. Bu aşamada bazı cerrahlar, özellikle tecrübesi az olanlar, skopiden yardım alarak kombine bir yöntem kullanabilirler. Böylece toplamda maruz kalınan radyasyon dozunda ciddi bir azalma meydana gelmektedir. Yapılan bir çalışmada sadece USG kullanarak gerçekleştirdikleri PNL sonrasında taşsızlık oranları sırasıyla tek böbrek taşı için %92.6, staghorn ve multipl taşlar için %82.9 olarak rapor edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada %16 civarında minör komplikasyon oranı bildirilmiştir.

Endoskopi Yardımlı Akses

Endoskopik yolla, üreter aracılığıyla böbreğe ulaşmak ve antegrad yoldan böbrek dışına delici telle çıkarak bu tel üzerinden dilatasyon yapmak suretiyle böbrek içine girme işleminin kökeni aslında oldukça eskilere dayanmaktadır. Günümüzdeki teknolojik gelişmelere paralel olarak fleksibl URS aracılığıyla bu işlemi gerçekleştirmek daha kolaydır. Kawahara ve ark. fleksibl URS aracılığıyla antegrad yolla girilecek kaliks ulaşmışlar, buradan delici tel aracılığıyla cilt dışına çıkıp retrograd olarak dilatasyon yapmak suretiyle PNL ameliyatı gerçekleştirmişlerdir. Bu yöntemin avantajları arasında daha az radyasyona maruz kalma, daha az kanama ve daha az operasyon zamanı bildirilmektedir. En önemli avantajı ise dilate olmayan sistemlere kolayca girerek PNL ameliyatının gerçekleştirilebilmesidir.



Resim 3. USG yardımlı akses

BT ve MR Yardımlı Akses

Özellikle kompleks vakalar için diğer bir giriş alternatifi BT eşliğinde aksestir. Bu yöntem özellikle morbid obezlerde, splenomegali, hepatomegali gibi durumlarda, skolyoz, kifoz gibi iskelet anomalilerinde, daha önce majör abdominal ameliyat geçirenlerde ve minimal hidronefrozlu ya da hiç hidronefrozu olmayanlarda tercih edilebilir. MR eşliğinde akses oldukça sınırlı olarak kullanılmaktadır. Özellikle kılavuz tellerin MR'da görülme zorluğu önemli bir engel olarak karşımıza çıkmaktadır.

Laparoskopi Yardımlı Akses

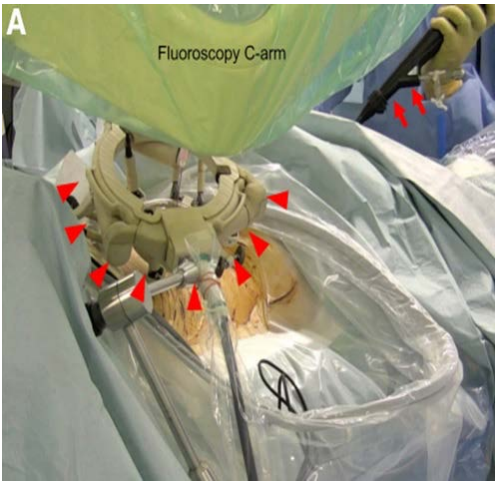
Laparoskopi yardımlı akses seçili vakalarda tercih edilebilir. Özellikle kompleks hastalarda (retrorenal kolon), atnalı böbrek, ektopik böbrek gibi yerleşim anomalilerinde ve laparoskopi yapılması gereken başka hastalıkların eşlik ettiği durumlarda tercih edilebilir. Laparoskopi sonrası böbrek serbestlenir, kamera görüşü altında ciltten uygun bir noktadan iğne ilerletilerek direk görüş altında böbreğe akses sağlanır, kılavuz tel yerleştirilir ve sonra hasta tekrar standart pozisyona alınarak işleme devam edilir.

Navigasyon Yardımlı Akses Teknikleri

Renal toplayıcı sisteme giriş için ultrason ve floroskopi tabanlı tekniklerin dezavantajlarının üstesinden gelmek için çeşitli teknolojiler ve teknikler geliştirilmektedir. Bunlar arasında elektromagnetik kılavuzlu giriş, Ipad yardımlı giriş, gerçek zamanlı ultrason kılavuzlu giriş ve 3 boyutlu BT kılavuzluğunda lazer yardımlı giriş yöntemleri sayılabilir. Bu teknikler floroskopi kullanımını azaltma, komşu organ ve büyük damar yaralanmaları gibi majör komplikasyonları minimuma indirmek gibi amaçlarla tasarlanmaktadır. Ancak her yöntemin avantajları yanında maliyet, konvansiyonel yöntemlere göre radyasyon maruziyetini arttırma gibi dezavantajları da vardır.

Robot Yardımlı Perkütan Akses

Perkütan nefrolitotomide giriş için uzun zamandır robotik platformlar denenmiştir. Bu alanda geliştirilen sistemler arasında LARS, PAKY ve AcuBOT sayılabilir. Bu sistemler manuel girişe göre daha kısa ve daha az denemeyle giriş yapmayı sağlamak için geliştirilmektedir. Ancak robotik sistemlerin kompleks yapıları ve yüksek maliyetleri nedeniyle çok tercih edilmemektedir **(Resim 4)**.



Resim 4. Robot yardımlı perkütan akses

KAYNAKLAR

1. Ramakumar S, Segura JW. Renal calculi. Percutaneous management. Urol Clin North Am 2000;27:617-22.
2. Bedir S. Perkütan Nefrolitotomi (Üriner Sistem Taş Hastalığında Cerrahi Tedavi Yöntemleri). Turk Urol Sem 2:75-81, 2011.
3. Fernstrom I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. Scand J Urol Nephrol 10:257- 9, 1976.
4. Honey RJ, Wiesenthal JD, Ghiculete D, Pace S, Ray AA, Pace KT. Comparison of supracostal versus infracostal percutaneous nephrolithotomy using the novel proneflexed patients position. J Endourol 2011;25:947-54.
5. Valdivia JG, Valle J, Lopez JA, et al. Technique and complications of percutaneous nephroscopy: experience with 557 patients in the supine position. J Urol 160:1975- 1978, 1998.
6. Moraitis K, Philippou P, El-Husseiny T, Wazait H, Masood J, Buchholz N. Simultaneous antegrade/retrograde upper urinary tract access: Bart's modified lateral position for complex upper tract endourologic pathologic features. Urology 79:287-92, 2012.
7. Lezrek M, Ammani A, Bazine K, et al. The split-leg modified lateral position for percutaneous renal surgery and optimal retrograde access to the upper urinary tract. Urology 78:217-20, 2011.
8. Kanaroglou A, Razvi H. Percutaneous nephrolithotomy under conscious sedation in morbidly obese patients. Can J Urol 2006;13:3153-5.
9. Cicek T, Gonulalan U, Dogan R, Kosan M, Istanbulluoglu O, Gonen M, et al. Spinal anesthesia is an efficient and safe anesthetic method for percutaneous nephrolithotomy. Urology 2014;83:50-5.
10. Ko R, Soucy F, Denstedt JD, Razvi H. Percutaneous nephrolithotomy made easier: a practical guide, tips and tricks. BJU Int 2008;101:535-9.
11. Hatipoglu NK, Bodakci MN, Penbegül N, et al. Monoplanar access technique for percutaneous nephrolithotomy. Urolithiasis 41(3):257-63, 2013.
12. Soria F, Delgado MI, Sanchez FM, Allona A, Jimenez Cruz JF, Morell E, et al. Effectiveness of three-dimensional fluoroscopy in percutaneous nephrostomy: an animal model study. Urology 2009;73:649-52
13. Carrion DM, Cansino JR, Quintana LM, Gomez Rivas J, Mainez Rodriguez JA, Perez-Carral JR, et al. Prone percutaneous nephrolithotomy: its advantages and our technique for puncture. Transl Androl Urol 2018;7:950-59.
14. Lojanapiwat B. The ideal puncture approach for PCNL: Fluoroscopy, ultrasound or endoscopy? Indian J Urol 2013;29:208-13.
15. Tepeler A, Armagan A, Akman T, Polat EC, Ersoz C, Topaktas R, et al. Impact of percutaneous renal access technique on outcomes of percutaneous nephrolithotomy. J Endourol 2012;26:828-33.
16. Chen ML, Shukla G, Jackman SV, Tsao AK, Smaldone MC, Ost MC, et al. Real-time tomographic reflection in facilitating percutaneous access to the renal collecting system. J Endourol 2011;25:743-5.
17. Kawahara T, Ito H, Terao H, Yoshida M, Ogawa T, Uemura H, et al. Ureteroscopy assisted retrograde nephrostomy: a new technique for percutaneous nephrolithotomy (PCNL). BJU Int 2012;110:588-90.
18. Safak M, Gogus C, Soygur T. Nephrostomy tract dilation using a balloon dilator in percutaneous renal surgery: experience with 95 cases and comparison with the fascial dilator system. Urol Int 2003;71:382-4.
19. Marchini GS, Torricelli FC, Mazzucchi E, Srougi M, Monga M. Prone split-leg position to manage encrusted ureteral stents in a single-stage procedure in women: Step-by-step surgical technique. Can Urol Assoc J 2015;9:E494-9.
20. Sharma G, Jangid DK, Yadav SS, Mathur R, Tomar V. Retro-renal colon: role in percutaneous access. Urolithiasis 2015;43:171-5.
21. Estevao Lima, Pedro L. Rodrigues, Paulo Mota, Nuno Carvalho, Emanuel Dias, Jorge Correia-Pinto, Riccardo Autorino, João L. Vilaça, Ureteroscopy-assisted Percutaneous Kidney Access Made Easy: First Clinical Experience with a Novel Navigation System Using Electromagnetic Guidance (IDEAL Stage 1), European Urology, Volume 72, Issue 4, 2017, 610-616
22. Rassweiler-Seyfried et al, World J Urol, 2020
23. Manuel Ritter, Marie-Claire Rassweiler, Maurice Stephan Michel, The Uro Dyna-CT Enables Three-dimensional Planned Laser-guided Complex Punctures, European Urology, Volume 68, Issue 5, 2015

Perkütan Nefrolitotripsi

Cengiz ÇANAKÇI, Bilal ERYILDIRIM

73 Bölüm

GİRİŞ

Perkütan nefrolitotripsi (PNL) operasyonu 2 cm'den büyük böbrek taşlarında, hem erişkin hem de çocuklarda önerilen standart tedavi yöntemidir. PNL, büyük böbrek taşları ve staghorn böbrek taşlarının tedavisinde açık cerrahinin yerini neredeyse tamamen almıştır. PNL'nin böbrek taşı cerrahisinde temel avantajı günümüzde yaygın olarak kullanılan ektrakorporeal şok dalga tedavisi (ESWL) ve fleksible üreterorenoskopi (URS) gibi diğer yöntemlere göre taşsızlık oranlarının daha yüksek olmasıdır. Ayrıca taş lokalizasyonu ve kompozisyonundan daha az etkilenir.

İlk zamanlarda prone pozisyonda tanımlanan PNL operasyonu, son yıllarda supine pozisyonda da başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Teknolojik ilerlemeler ve tecrübenin artması PNL operasyonunun başarı ve komplikasyon oranlarını olumlu yönde etkilemiştir. Taşsızlık oranlarında artış, operasyon süresinde azalma, hastanede kalış süresinde azalma, hemoglobin düşüş oranında azalma önemli kazanımlardandır. Günümüzde nefroskopların minyatürizasyonu ile birlikte standart yöntemin yanında mini, ultra-mini, süper-mini ve microperk nefrolitotripsi yöntemleri de uygulamaya girmiştir.

PNL TARİHÇESİ

İlk perkütan renal akses 1865'te Thomas Hillier tarafından 4 yaşında hidronefrotik böbreği olan semptomatik bir çocuğa aspirasyon amaçlı yapılmıştır. İlk terapötik perkütan nefrostomi 1955'te Goodwin ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. 1976 yılında ise Fernström ve Johansson perkütan pyelolitotomi olarak tanımladıkları ilk prone PNL operasyonunu gerçekleştirmişlerdir.

Perkütan nefrolitotripside, prone pozisyon standart yöntem olarak kabul edilmektedir **(Resim 1)**. Ancak bu pozisyon özellikle kardiopulmoner hastalığı bulunan olgular için çok uygun değildir. Ayrıca operasyon esnasında litotomi pozisyonunda üreteral katater uygulanan hastanın prone pozisyona çevrilmesi zaman alıcı ve özellikle obez hastalarda zor bir işlemdir. Bu nedenle fark-



Resim 1. Prone pozisyon



Resim 2. Supine pozisyon (Modifiye Valdivia)

lı pozisyonlar geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanı eş zamanlı üreterorenoskopi işlemine de olanak sağlayan supine pozisyondur. İlk olarak Dr. Valdivia tarafından 1987 yılında tanımlanmıştır. Böbrek taşı ile birlikte üreter taşı varsa, hasta aşırı obez ve kardiopulmoner problemleri varsa supine pozisyon uygun olabilir. Ancak bu pozisyonun temel handikapı böbreğe giriş için dar bir alan sunması ve bu nedenle alt kaliks dışı girişlerde problem yaşanmasıdır. 2007 yılında ise eş zamanlı fleksible üreterorenoskopi yapılabilmesi amacıyla supine pozisyona bacakların fleksiyonu eklenerek Galdakao modifiye valdivia pozisyonu tanımlanmıştır **(Resim 2)**. Bu pozisyonla birlikte endoskopik kombine intrarenal cerrahi (ECIRS) popüler olmuştur.

PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

2 cm'den büyük böbrek taşlarında PNL standart cerrahi yöntemdir. Bununla birlikte 2 cm'den küçük taşı olan hastalarda da özellikle minyatürizasyonun sağladığı avantajla PNL önemli bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Düzeltilmemiş koagülasyon bozukluğu, aktif idrar yolu enfeksiyonu, gebelik, üriner trakt veya böbrekte tümör varlığı durumlarında ise PNL kontrendikedir. Öncelikle vurgulamamız gereken bir konu, hastalara operasyonun ve alternatif tedavi yöntemlerin, ayrıca operasyonun risk ve komplikasyonlarının anlatılarak hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmasıdır. Operasyon öncesi hastaların preoperatif anamnezi alınmalı ve fizik muayene muhakkak yapılmalıdır. Ayrıca hemogram, böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolit değerlerine bakılmalı ve idrar kültürü alınmalıdır. İdrar steril durumda olmalıdır. Hasta için kanama olasılığı açısından rezerv kan ihtiyacı hazır bulundurulmalıdır.

Taş cerrahisi planlanan hastalarda toplayıcı sistemin kontrastlı bir görüntüleme yöntemiyle ortaya konulmasında fayda vardır. Hastalara standart olarak preoperatif bilgisayarlı tomografi (BT) çekilerek taş boyutu, yeri, taşın yoğunluğu, üriner sistemde tümör varlığı, komşu organlarla (kolon, plevra, akciğer, karaciğer, dalak) ilişki, toplayıcı sisteme giriş yapılacak kaliks değer-

lendirilmelidir. Retrorenal kolon şüphesinde hastalara gerektiğinde prone pozisyonda BT çekilmelidir. Aşırı taş yükü olan, atrofik böbrek görünümü bulunan veya ileri derecede hidronefrotik böbreği olan hastalarda gerekli görüldüğünde sintigrafi çekilerek böbrek fonksiyonu değerlendirilmelidir.

Perkütan nefrolitotripside antibiyotik profilaksisinin enfeksiyöz komplikasyonları azalttığı kabul edilmektedir. Preoperatif idrar kültürü pozitif olan hastalar uygun antibiyoterapiyle tedavi edilmelidir. Her ne kadar idrar kültürü steril olarak operasyona başlansa da taşların parçalanması esnasında ortama salınan bakterilerin hastanın sepsise girmesine neden olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle strüvit taşı düşünülen, üriner diversiyonu olan veya enfeksiyondan şüphelenilen hastalarda sepsis riskini azaltmak için ameliyattan önce geniş spektrumlu antibiyotik verilmelidir.

Perkütan nefrolitotripsi rejyonel veya genel anestezi altında yapılabilir. Ancak rejyonel anestezi tekniklerine bağlı farklı problemler olabilir. Ağrının engellenebilmesi için yüksek blok anestezi yapılmalıdır ki bu solunumsal problemlere neden olabilir. Ayrıca renal pelvisin distansiyonuyla birlikte önlenemeyen vazovagal reaksiyon ortaya çıkabilir. Üst pol girişi yapılacak hastalarda, gelişebilecek pulmoner komplikasyonları azaltmak için gerekli olan solunum hareketlerinin kontrolüne izin veren genel anestezi tercih edilir. Anestezist operasyon esnasında hidrotoraks ve pnömotoraks gibi pulmoner yaralanmaların meydana gelebileceğini bilmelidir; bu amaçla, anestezist hava yolu basınçlarını, end-tidal karbondioksit seviyelerini ve satürasyonu izlemeli ve akciğerleri sık sık dinlemelidir. Hemorajiye bağlı kan kaybı olabileceğinden hemodinamik parametreler dikkatli takip edilmelidir. Operasyon esnasında yüksek miktarda kullanılan irigasyon sıvıları hipotermiye neden olabileceğinden ısıtılmış sıvıların kullanılması önerilmektedir.

KULLANILAN ENSTRÜMANLAR

Perkütan nefrolitotripsi operasyonunda öncelikle skopi çekimine uygun radyasyon izolasyonlu ameliyat odası tercih edilmelidir. Operasyon odasında endoskopik kule, C kollu skopi, ultrasonografi cihazı (ultrasonografi rehberliğinde giriş için) ve PNL'ye uygun ameliyat masası bulunmalıdır **(Resim 3)**. Ameliyata katılacak tüm personelin radyasyon koruyucu kurşun önlük giymesi ve tiroid koruyucu takması gereklidir. Çocuk hastalarda gonad koruyucu kullanılmalıdır.

Taş kırma için lazer, ultrasonik veya pnömotik litotriptör cihazlar kullanılmaktadır. Kulanılan nefroskoplar 7 F'ten 26 F'e kadar çeşitli çap ve uzunluklarda olduğu gibi mikro PNL'de kullanılan 4,85 F çapında all-seeing needle bulunmaktadır. Kırılan taşları dışarı almak için farklı çene yapılarında taş yakalama forsepsleri, çeşitli şekillerde taş çıkarıcı basketler kullanılabilir.

Kullanılan sarf malzemeleri; retrograd pyelografi için üreter kateteri, akses için giriş iğnesi, kılavuz teller, dilatasyonda kullanılmak üzere balon dilatatör veya amplatz dilatatörler, işlem bitiminde kullanılmak üzere pigtail, malekot, re-entry nefrostomi kateterleri veya JJ stentlerdir **(Resim 4)**. Kırılan taşların üretere kaçışını engellemek için balon oklüzyon kateteri kullanılabilir.



Resim 3. 1) Ultrasonografi cihazı 2) C-kollu skopi 3) Endoskopi kulesi 4) Ho-YAG lazer 5) Ultrasonik+pnömotik litotriptör 6) Skopi ekranı 7) PNL'ye uygun ameliyat masası



Resim 4. Perkütan nefrolitotripside kullanılan sarf malzemeleri

CERRAHİ TEKNİK

İşlemin Basamakları

- Hastaya açık uçlu üreteral kateterin yerleştirilmesi
- Perkütan giriş ve traktın dilatasyonu
  - Fasial dilatatörler ile dereceli olarak
  - Dilatasyon balonu ile tek seferde
- Nefroskopi
- Taşların fragmantasyonu ve dışarı alınması
- İşlem sonrası nefrostomi kateterinin yerleştirilmesi (eğer uygulanacak ise)

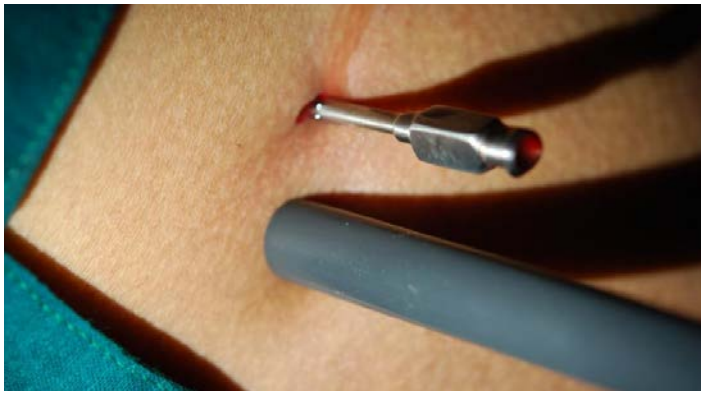
Prone pozisyonda PNL yapılacaksa her iki midklaviküler hatta vertikal şekilde ve alt ekstremitedeki bası noktalarına yastıklar konulmalıdır.

Başarılı bir PNL operasyonu için taşın bulunduğu lokalizasyona göre uygun giriş yerinin seçilmesi operasyonun en kritik aşamasıdır. Toplayıcı sisteme uygun giriş operasyonun başarısını arttıracağı gibi, komplikasyon oranlarını da düşürecektir. Prone pozisyonda en erişilebilir kaliksler posterior kalikslerdir. Genellikle giriş için alt pol posterior kaliks girişi tercih edilse de taş yükü ve taşların lokalizasyonuna göre orta ve üst posterior kaliks girişleri de kullanılabilir. Kalikse cilt-toplayıcı sistem arasındaki mesafenin en kısa olduğu ve parankimin en az hasar göreceği papilla girişi yapılması komplikasyonları azaltır. Renal pelvise direk girişlerden kaçınılmalıdır, bu özellikle damar yaralanması riskini arttır. İleri derecede incelmiş parankimi bulunan böbreklerde operasyon sonrası ekstravazasyon olabileceği unutulmamalıdır.

Böbrek toplayıcı sistemine üst pol girişleri taş yükü fazla veya multiple taşı olan hastalarda tercih edilir. Ancak giriş interkostal yapılacağından plevral yaralanma riskinin artacağını unutmamak gerekir. Operasyon esnasında fleksible nefroskop kullanılarak taşsızlık oranları böbreğe çoklu giriş yapılmadan arttırılabilir.

Perkütan giriş floroskopi veya ultrasonografi (USG) rehberliğinde yapılabilir. USG kullanımının bazı avantajları vardır. Bunların en önemlisi daha az radyasyon maruziyetidir. Ayrıca, nonopak taşların varlığında taşın USG ile görülmesi, komşu organ yaralanması olasılığının azalması, sadece prone pozisyonda değil supin hatta flank pozisyonunda da yapılabilmesi ve PNL işlemi öncesinde üreteral kateterizasyonun başarısız kaldığı ve floroskopik girişin yapılamadığı durumlarda, girişimin sağlıklı bir şekilde devamı için önemli bir alternatif teşkil etmesi diğer avantajları oluşturur.

Böbrek toplayıcı sistemine giriş yapıldıktan sonra iğne içerisinden kılavuz tel yollanır. Skopi kontrolünde kılavuz tel üzerinden metalik, balon veya amplatz dilatatörlerle dilatasyon yapılıp kılıf yerleştirilir. Standart PNL 24-30 F kılıfla yapılmaktadır. 22 F altında çalışma kılıfları kullanılması ise mini-PNL olarak kabul edilir. Son yıllarda nefroskopların ve kullanılan diğer aletlerin minyatürizasyonu ile PNL komplikasyonlarını azaltmayı amaçlayan yeni teknikler tanımlanmıştır. Bu teknikler arasında mini PNL (1998 Jackman A, Lahme S), ultramini PNL (2013, Desai J), mikro PNL (2011, Desai M) ve süpermini PNL (2014 Zeng G, Sarıca K) sayılabilir. Mini PNL tekniklerinin uygulanmasının temel amacı parankim hasarını azaltmak ve kan kaybını düşürmektir **(Resim 5)**. Ancak bu tekniklerde kılıfın küçük olmasının taşların çıkartılmasındaki



Resim 5. 30 F Amplatz ve 11 F ultramini PNL kılıfları



Resim 6. Süper-mini PNL için kullanılan nefroskop

zorluk nedeniyle daha uzun operasyon süresine neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Mini PNL için tanımlanan nefroskopların temel özelliği çaplarının küçük olmasıdır. Bu nefroskoplar ve taş çıkarma enstrümanları 10-14 F kılıflar yerleştirilerek kullanılır. Bu yöntemlerde litotripsi için genellikle holmium lazer kullanılmaktadır. Süper mini PNL için kullanılan 7 F büyüklüğündeki nefroskopun irrigasyon ve fragmante olan taşların vakum etkisi ile dışarı alınabilmesi diğer yöntemlerden temel farklılığını oluşturur **(Resim 6)**. Mikro PNL ise en az invaziv yöntemdir. 4.85 F bir metal kılıfın içine yerleştirilen ince bir iğne ve optik ile böbrek toplayıcı sistemine görerek direk girişi sağlar. Özellikle taş boyutu küçük hastalarda tercih edilebilir. Ancak yeterli irrigasyona olanak vermemesi ve kanama ile görüntünün kolayca bozulması, bu yöntemin popülarite kazanmasını engellemiştir.

Nefroskopla toplayıcı sisteme girilmesini takiben taşlar lazer, pnömotik veya ultrasonik litotriptör ile fragmante edildikten sonra forseps veya irrigasyon yardımıyla dışarı alınır. Operasyon nefrostomi tüpü yerleştirilerek sonlandırılır. Son zamanlarla nefrostomi tüpü uygulaması ile ilgili tartışmalar mevcuttur. Son çalışmalarda nefrostomi tüpünün

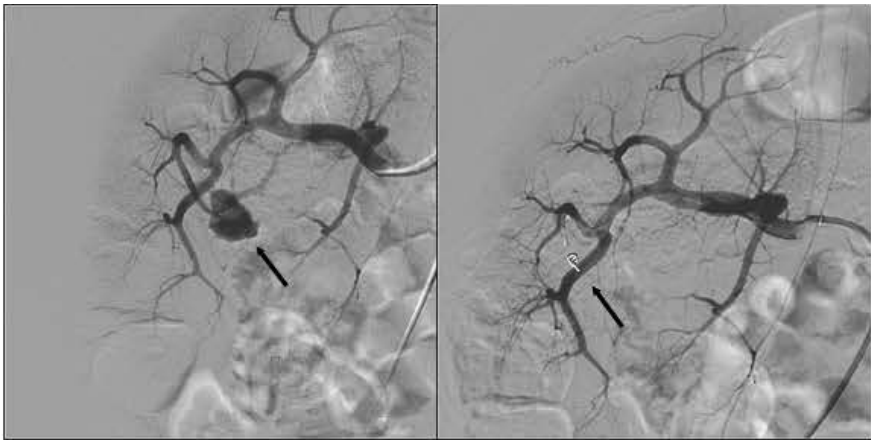
kanamayı azaltmadığı bildirilmiştir, ayrıca küçük çapta nefrostomi tüpü kullanılmasının postoperatif ağrıyı azalttığı bildirilmiştir. Yayımlanan metaanalizlerde tüpsüz veya üreteral kataterin de kullanılmadığı tam tüpsüz PNL yaklaşımının komplikasyon oranlarında değişiklik yapmadan hastanede kalış süresini ve analjezik gereksinimini azalttığı gösterilmiştir. Operasyon süresi kısa, taş hacmi düşük, komplikasyon olmayan seçilmiş hastalarda tüpsüz PNL yapılabilir. Ancak peroperatif ciddi kanama, rezidüel taş varlığı, ekstravazasyon, üreteral obstrüksiyon, enfeksiyon şüphesi, soliter böbrek, kanama diatezi, second-look prosedür veya perkütan kemoliz planlanan hastalarda nefrostomi tüpü yerleştirmekte fayda vardır.

KOMPLİKASYONLAR

Perkütan nefrolitotripsi ile ilişkili komplikasyon insidansını gösteren 12000 hastalık sistematik incelemede; ateş % 10.8, transfüzyon % 7, torasik komplikasyon % 1.5, sepsis % 0.5, organ hasarı % 0.4, embolizasyon ihtiyacı % 0.4, ürinoma % 0.2 ve ölüm % 0.05 olarak saptanmıştır.

Perkütan nefrolitotripsi sonrası ateş ve sepsis için risk faktörleri arasında, operasyon öncesi nefrostomi tüpü veya üreteral stent mevcudiyeti, tedavi edilmemiş üriner enfeksiyon, renal yetmezlik, struvit veya staghorn taş varlığı, fazla ve yüksek basınçlı irrigasyon sıvısı kullanımı ve uzun operasyon süresi sayılabilir. Postoperatif 38.5 ^{0}C'yi geçmeyen ateş genellikle operasyona bağlıdır. Eğer ateş sebat ederse, hastalardan idrar ve kan kültürü alınmalı ve uygun antibiyoterapi verilmelidir. Operasyon öncesi alınan idrar kültürü obstrükte sistemde intrarenal idrarı yansıtmayabileceğinden negatif gelebilir. Eğer toplayıcı sisteme girildiğinde pürülan idrar gelirse sepsis riski göz önünde bulundurularak hastaya drenaj kateteri takılıp işlem sonlandırılmalıdır. Ayrıca taşların kırılmasıyla ortaya çıkabilecek bakteriler nedeniyle peroperatif taş kültürü alınması postoperatif dönemde gelişebilecek enfeksiyonlara karşı kullanılacak antibiyotiği belirlemede yardımcı olabilir. Operasyon esnasında irrigasyon basıncının 30 mmHg'nin altında tutulması ve ameliyat sonrası iyi bir drenaj, sepsisin önlenmesinde önemli faktörler olabilir.

Perkütan nefrolitotripside sık görülen komplikasyonlardan biri de kanamadır. Transfüzyon gerektiren kanama için % 0.8 ila % 20 arasında oranlar bildirilmiştir. PNL'de yetersiz deneyim, uygun papiller giriş yapılamaması, çoklu giriş, artan kılıf çapı, taş yükünün yüksek olması ve uzamış operasyon süresi kanama ile ilişkili risk faktörleri arasında sayılabilir. Kanamaların çoğu parankim kaynaklıdır, erişim kılıfının yerleştirilmesiyle genellikle durmaktadır. Erişim kılıfı çıkartıldıktan sonra şiddetli kanama devam ediyorsa Kaye nefrostomi tamponad balonu kullanılabilir. Perkütan cerrahi sonrasında görülen geç kanamalar (genellikle 1-2 hafta sonra) ise genellikle arteriovenöz (AV) fistül veya arteriyel psödoanevrizmaya bağlıdır. AV fistüllerde yaralanmış arterden kan direk vene geçiş yapar. Zayıf ven duvarı yüksek arteriyel basınç nedeniyle rüptüre olur. Arteriyel psödoanevrizma da ise arter yaralanması mevcuttur. Postoperatif dönemde nefrostomiden veya idrardan parlak kırmızı kan gelmeye başlarsa bu durumdan şüphelenilmelidir. AV fistül veya psödoanevrizmadan şüphelenilen durumlarda hem tanı hem de eş zamanlı tedaviye izin veren selektif anjioembolizasyon oldukça etkili bir tedavidir **(Resim 7)**.



Resim 7. Selektif renal anjioembolizasyon

Perkütan nefrolitotripside üreter yaralanmaları nadirdir. Üreter balon oklüzyon kateterinin üreterde şişirilmesi veya üretere doğru yapılan manipülasyonlar sırasında ortaya çıkabilir. Üreter yaralanmaları genellikle üreteral stent üzerinden iyileşir. Renal pelvis perforasyonu ise daha sık görülen bir komplikasyondur ve farkedilmez ise postoperatif dönemde ateş, abdominal distansiyon ve ileus ile belirti verebilir. Ciddi perforasyon varsa re-entry nefrostomi katateri yerleştirilerek işlem sonlandırılmalıdır. Kateter 2-7 gün sonra nefrostografi sonrası çekilir.

Hidro-pnömotoraks perkütan renal cerrahide suprakostal girişler sırasında görülen bir diğer komplikasyondur. Hafif derecede ise genellikle kendiliğinden rezorbe olur. Solunum sıkıntısı veya hemodinamik instabilite varsa torakostomi tüpü takılmalıdır.

Böbrekle komşuluğu olan kolon, duodenum, karaciğer ve dalakta perkütan cerrahi sırasında yaralanma meydana gelebilir, ancak bu yaralanmalar oldukça nadirdir. Kolon yaralanmasında önemli olan erken teşhis koymaktır, bunun için de PNL sonrası ameliyat masasında nefrostografi çekilmesi çok önemlidir. İnen kolonda yaralanma çıkan kolona göre iki kat fazladır ve genellikle alt pol girişlerinde meydana gelir. Retrorenal kolon varlığı, at nalı böbrek, ileri hasta yaşı, zayıf vücut yapısı, önceki kolon cerrahisi ve hastalıkları risk faktörleri arasında yer alır. Kolon yaralanmalarının çoğu ekstraperitoneal olduğundan konservatif yöntemlerle tedavi edilebilir. Burada kritik olan üriner sistem ve gastrointestinal sistemin ilişkisinin kesilmesidir. Bunun için üriner sisteme double J (DJ) stent yerleştirilir. Nefrostomi katateri ise kolon içine çekilir **(Resim 8)**. 7-10 günlük parenteral beslenme ve IV geniş spektrumlu antibiyoterapi sonrası yapılan kontrastlı çalışma ile barsaklar ve toplayıcı sistem arasında ilişki olmadığı görülürse kataterler çekilebilir. Eğer intraperitoneal yaralanma varsa, bu hastalarda peritonit riski yüksektir ve kolostomi açılması gerekir.

SONUÇ

2 cm'den büyük böbrek taşlarında standart cerrahi tedavi yöntemi PNL'dir. PNL'nin temel avantajı yüksek taşsızlık oranlarına tek



Resim 8. PNL esnası kolon yaralanması

seans operasyon ile ulaşılabilmesidir. Cerrahi tecrübenin artması ve teknolojik ilerlemeler ile operasyonun başarı oranı artmış, ayrıca kullanılan aletlerin minyatürizasyonu ile de komplikasyon oranları azalmıştır. Gelecekte mini PNL teknikleri daha öne çıkacak ve 1-2 cm arası böbrek taşlarında da PNL tercih edilen bir prosedür haline gelecektir.

KAYNAKLAR

1. Türk C, Petřík A, Sarica K, et al. EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis. Eur Urol. 2016 Mar; 69(3): 475–82.
2. Campbell-Walsh-Wein Urology 12. Edition; 2021. p. 9756-9767
3. Goodwin WE, Casey WC, Woolf W: Percutaneous trocar (needle) nephrostomy in hydronephrosis. J Am Med Assoc 1955, 157(11):891-894.
4. Fernstrom I, Johansson B: Percutaneous pyelol-thotomy. A new extract-on techn-que. Scand J Urol Nephrol. 1976, 10(3):257-259.
5. Lehman T, Bagley DH. Reverse lithotomy: Modified prone position for simultaneous nephroscopic and ureteroscopic procedures in women. Urology 1988;32:529–531.
6. Grasso M, Nord R, Bagley DH. Prone split leg and flank roll positioning: Simultaneous antegrade and retrograde access to the upper urinary tract. J Endourol 1993;7:307–310.
7. Ray AA, Chung DG, Honey RJ: Percutaneous nephrolithotomy in the prone and prone-flexed positions: anatomic considerations. J Endourol 2009; 23(10):1607-1614.
8. Valdivia Urı´a JG, Valle Gerhold J, Lo´pez Lo´pez JA, et al. Technique and complications of percutaneous nephroscopy: Experience with 557 patients in the supine position. J Urol 1998;160(6 Pt 1):1975–1978.
9. Ibarluzea G, Scoffone CM, Cracco CM, et al. Supine Valdivia and modified lithotomy position for simultaneous anterograde and retrograde endourological access. BJU Int 2007, 100(1):233-236.
10. Yasir Ruhayel, Abdulkadir Tepeler, Saeed Dabestani, et al. Tract Sizes in Miniaturized Percutaneous Nephrolithotomy: A Systematic Review from the European Association of Urology Urolithiasis Guidelines Panel Eur Urol. 2017; Aug;72(2):220-235
11. Osama A El-Wahab, Magdy A El-Tabey, Ehab El-Barky, Shabieb A El-Baky, Adel El-Falah, Medhat Refaat, Multislice computed tomography vs. intravenous urography for planning supine percutaneous nephrolithotomy: A randomised clinical trial. Arab J Urol; 2014 Jun;12(2):162-7.
12. Rivera M, Viers B, Cockerill P, et al. Pre- and postoperative predictors of infection-related complications in patients undergoing percutaneous nephrolithotomy. J Endourol. 2016;30:982–986.
13. Gravas S, Montanari E, Geavlete P, et al. Postoperative infection rates in low risk patients undergoing percutaneous nephrolithotomy with and without antibiotic prophylaxis: a matched case control study. J Urol. 2012;188:843–847.
14. Ganesamoni, R., et al. Prospective randomized controlled trial comparing laser lithotripsy with pneumatic lithotripsy in miniperc for renal calculi. J Endourol, 2013. 27: 1444.
15. Bilal Eryildirim, Kemal Sarica, Fatih Ustun, et al. Comparison of Middle and Lower Calyceal Access

for Renal Pelvis Stone in Percutaneous Nephrolithotomy: A Prospective Randomized Study. Urol Int. 2020;104(9-10):758-764.
16. Cormio, L., et al. Exit strategies following percutaneous nephrolithotomy (PCNL): a comparison of surgical outcomes in the Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) PCNL Global Study. World J Urol, 2013. 31: 1239.
17. Ahmet Sahan, Alkan Cubuk, Orkunt Ozkaptan, et al. Safety of Upper Pole Puncture in Percutaneous Nephrolithotomy with the Guidance of Ultrasonography versus Fluoroscopy: A Comparative Study Urol Int. 2020;104(9-10):769-774.
18. Mahesh R Desai, Arvind P Ganpule Miniaturized Percutaneous Nephrolithotomy: A Decade of Paradigm Shift in Percutaneous Renal Access Eur Urol. 2017 Aug;72(2):236-237
19. De Sio M, Autorino R, Quattrone C, et al. Choosing the nephrostomy size after percutaneous nephrolithotomy. World J Urol. 2011;29:707–711.
20. Shen P, Liu Y, Wang J. Nephrostomy tube-free versus nephrostomy tube for renal drainage after percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis. Urol Int. 2012;88:298–306.
21. Xun Y, Wang Q, Hu H, et al. Tubeless versus standard percutaneous nephrolithotomy: an update meta-analysis. BMC Urol. 2017;17:102.
22. Thomas Knoll, Francisco Daels, Janak Desai, et al. Percutaneous nephrolithotomy: technique. World J Urol. 2017 Sep;35(9):1361-1368.
23. Qiubo Li, Liang Gao, Jie Li, Yuanfeng Zhang, Qing Jiang Total tubeless versus standard percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2020 Apr;29(2):61-69.
24. Yoshida, S., et al. The significance of intraoperative renal pelvic urine and stone cultures for patients at a high risk of post-ureteroscopy systemic inflammatory response syndrome. Urolithiasis, 2019. 47: 533.
25. Wu, C., et al. Comparison of renal pelvic pressure and postoperative fever incidence between standard- and mini-tract percutaneous nephrolithotomy. Kaohsiung J Med Sci, 2017. 33: 36.
26. Gutierrez J, Smith A, Geavlete P, et al. Urinary tract infections and post-operative fever in percutaneous nephrolithotomy. World J Urol. 2013;31:1135–1140.
27. Roger L Sur 1, Amy E Krambeck 2, Tim Large, et al. A Randomized Controlled Trial of Preoperative Prophylactic Antibiotics for Percutaneous Nephrolithotomy in Moderate to High Infectious Risk Population: A Report from the EDGE Consortium J Urol. 2021 May;205(5):1379-1386
28. Moses RA, Agarwal D, Raffin EP, et al. Postpercutaneous nephrolithotomy systemic inflammatory response syndrome is not associated with unplanned readmission. Urology. 2017;100:33–37.
29. Daniel A Wollin, Adrian D Joyce, Mantu Gupta, et al. Antibiotic use and the prevention and management of infectious complications in stone disease World J Urol. 2017;35(9):1369-1379.
30. Akman T, Binbay M, Sari E, et al. Factors affecting bleeding during percutaneous nephrolithotomy: single surgeon experience. J Endourol. 2011;25:327–333.
31. Desai MR, Kukreja RA, Desai MM, et al. A prospective randomized comparison of type of nephrostomy drainage following percutaneous nephrostolithotomy: large bore versus small bore versus tubeless. J Urol. 2004;172:565–567.
32. El Tayeb MM, Knoedler JJ, Krambeck AE, et al. Vascular complications after percutaneous nephrolithotomy: 10 years of experience. Urology. 2015;85:777–781.
33. Akhil Peta, Andrew Brevik, Peter Ghamarian, Roshan M Patel Renal Collecting System Injury During Percutaneous Nephrolithotomy, More Likely When Using Continuous Flow Sheaths? J Endourol Case Rep. 2020;29;6(4):523-525.
34. Jing Tao, Lu Sheng, Hao-Jie Zhang, Ran Chen, Zhong-Quan Sun, Wei-Qing Qian Acute Abdominal Compartment Syndrome as a Complication of Percutaneous Nephrolithotomy: Two Cases Reports and Literature Review Urol Case Rep 2016;6;8:12-4
35. Alexander K Chow, Shellee Ogawa, Cary Seige et al. Evaluation of Perirenal Anatomic Landmarks on Computed Tomography to Reduce the Risk of Thoracic Complications During Supracostal Percutaneous Nephrolithotomy J Endourol. 2021;35(5):589-595
36. Fatih Akbulut, Adem Tok, Necmettin Penbegul, et al. Colon perforation related to percutaneous nephrolithotomy: from diagnosis to treatment. Urolithiasis 2015;43(6):521-6.

Supin Perkütan Nefrolitotomi ve Endoskopi Kombine İntrarenal Cerrahi

Resul ÇİÇEK, Gökhan GÖKÇE

74 Bölüm

SUPİN PERKÜTAN NEFROLİTOTOMİ

Genel Bilgiler

2 cm'den büyük ve kompleks böbrek taşlarının cerrahi tedavisinde altın standart tedavi seçeneği olarak perkütan nefrolitotomi (PNL) güncelliğini sürdürmektedir. PNL ilk olarak 1976 yılında Fernstrom ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Başlangıçta ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi gibi modern görüntüleme yöntemlerinin kullanımda olmamasından dolayı ürologların perirenal anatomi ile ilgili bilgileri kısıtlı kalmıştır. Renal sisteme yapılan perkütan girişim sırasında özellikle kolon ve diğer yakın organ yaralanmaları gibi riskleri azaltmak için PNL, pron pozisyonunda uygulanmıştır. Günümüze kadar değişik konfigürasyonlar denenmiş olup 1987 yılında ilk kez Valdivia Uría ve arkadaşları tarafından hastaların bilgisayarlı tomografi görüntülerinden faydalanılarak supin dekübit pozisyonunda PNL uygulanmış ve pron pozisyonundakine göre benzer sonuçlar ve komplikasyonlar gösterilmiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda kolon perforasyon riskinin aslında supin posizyonda, pron posizyona göre daha düşük olduğunu gösteren çalışmaların ışığında, günümüzde pron pozisyonunda yapılan PNL standart yöntem olarak kullanılsa da supin PNL kullanımı da gittikçe artmaktadır.

Teknik

Supin PNL zamanla evrilerek Gasper İbarluzea'nın 2007 yılında tanımladığı Galdakao Modifiye Supin Valdivia pozisyonunda şekil almıştır. Bu pozisyonun flank bölgenin yukarı kaydırılması ile giriş kolaylığı sağlaması ve eş zamanlı transüretral girişimlerin başarılı yapılmasını sağlaması gibi avantajları mevcuttur. Bu pozisyonda; taşın olduğu taraftaki alt ekstremite ekstansiyona, kontralateral alt ekstremite ise abdüksiyon ve fleksiyona alınmaktadır. Böylece eş zamanlı olarak retrograd girişimler yapılabilmektedir. İpsilateral üst ekstremite, göğüs kafesini çaprazlayarak karşı tarafa alınır ve operasyon sahasından uzaklaştırılır. İpsila-

teral lomber bölge, yardımcı bir gereç ile 20 derece yukarıya kaldırılır. Böylece alt kaliks daha laterale doğru yer değiştirerek operasyon masasına dik pozisyona gelir.

Bu işlemin ardından ilk retrograd intrarenal cerrahi (kılavuz tel ve üreteral kateterin yerleştirilmesi, retrograd piyelografi, olası üreteral taşların, üreteral stenozların ve üreteropelvik bileşke darlığının değerlendirilmesi, taşın değerlendirilmesi) uygulanır. Ardından;

- Renal ponksiyon ve traktın dilatasyonu
- Nefroskopun yerleştirilmesi ve kırılan taş parçalarının dışarı alınması
- Son kez fleksibl endoskop ile değerlendirme (taşsızlık oranlarını arttırmak ve ikinci bir girişimi engellemek için)
- Nefrostomi ve/veya üreteral stent yerleştirilmesi ile işlem sonlandırılır.

ENDOSKOPİ KOMBİNE İNTRARENAL CERRAHİ

Genel Bilgiler

Endoskopi kombine intrarenal cerrahi (ECIRS), ilk olarak 2008'de Scoffone ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu yöntemde büyük ve/veya kompleks renal taşların hem rijit hem de fleksbl endoskopların birlikte kullanılması sonucu retrograd ve antegrad yaklaşımların kombinasyonu standardize edilmiştir. Başlangıçta supin PNL belirli kliniklerde ve coğrafi bölgelerde oldukça sınırlı sayıda ürolog tarafından yapılmakta birlikte, 2014 yılında Scoffone endoskopik kombine intrarenal cerrahinin tekniği ve endikasyonlarını içeren verilerini ayrıntılı olarak paylaştıktan sonra kullanımı giderek artmıştır. 2014'te Amerika Birleşik Devletleri'ndeki PNL'lerin %12'sinde ve 2017'de Latin Amerika'daki PNL'lerin %32-%45'inde kombine antegrad-retrograd yaklaşım uygulanmıştır.

Son altı yılda ECIRS'a ilginin oldukça artması sonucu bu işlemle ilgili makale sayısında artış izlenmiş, Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarında yer edinmiş, endoüroloji ders kitaplarında yer almış ve eğitim programlarında yerini almıştır.

Büyük ve kompleks renal taşların tedavisinde kılavuzlardaki standart tedavi önerisi PNL olup bu hastalarda PNL'nin başarısını artırmak için yapılan çoklu girişler neticesinde kanama, organ yaralanmaları ve enfeksiyöz olaylarda artış izlenmektedir. Bu komplikasyonları en aza indirmek için PNL ile eş zamanlı fleksibl endoskopilerın uygulanması gündeme gelmiştir.

Endoskopi kombine intrarenal cerrahi yöntemi pron ve supin pozisyonlarda uygulanabilmektedir. Pron pozisyonda ECIRS yapabilmek için split-leg pozisyonu ile hastanın bacaklarının yeterince açılması gereklidir. Ancak bu yöntemin birtakım zorlukları da mevcuttur. Özellikle endoskopik görüntülemenin ters olarak yapılmasından dolayı üreter orifislerine giriş ve işlem zorlaşmaktadır. Ayrıca hasta yönetimi ve sterilizasyonu korumak da zor olmaktadır.

Supin ECIRS'ta Galdakao Modifiye Supin Valdivia pozisyonu, günlük pratikte en çok tercih edilen pozisyondur. Hasta supin pozisyonda iken, flank bölge yaklaşık 10 derece karşı tarafa doğru çevrilerek kalça altı ve bel kısmı birer yastıkla desteklendikten sonra perkütan girişimi sağlayabilmek için bir alan ortaya çıkarılmış olur.



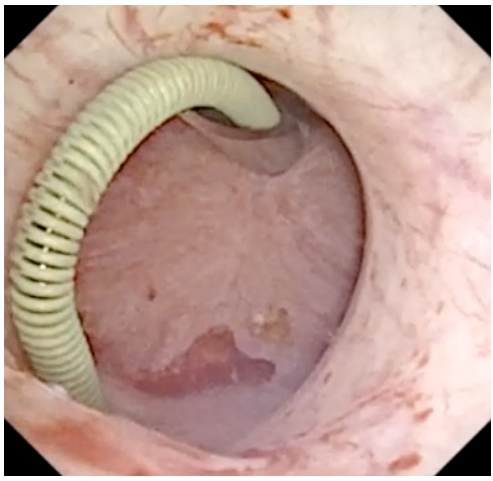
Resim 1. Galdakao Modifiye Supin Valdivia Pozisyonu

Bu esnada bacaklara modifiye litotomi pozisyonu verilerek endoskopik girişime uygun bir pozisyon elde edilmiş olur **(Resim 1)**.

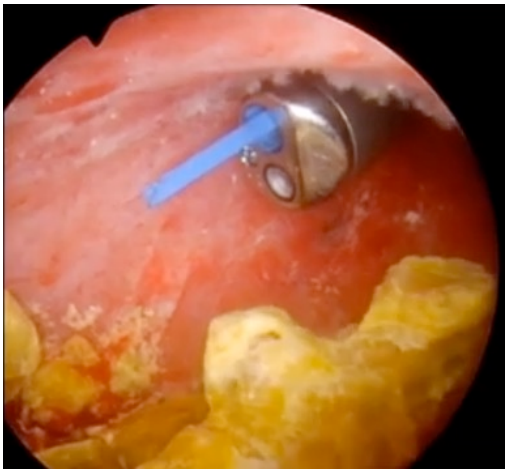
Teknik

Bu cerrahi teknik esnasında ya iki adet görüntüleme kule sistemi kullanılması gerekmekte, ya da ekranı ikiye bölen görüntüleme sistemlerinden faydalanılmaktadır. Burada bir görüntüleme perkütan işlem için diğeri ise endoskopik girişim için gerekmektedir.

İşleme ilk olarak sistoüretroskopi ile başlayıp, taşın olduğu tarafın üreterine klavuz tel yerleştirip retrograd pyelografi çekilerek başlanır. Tanısal üreteroskopinin ardından fleksbl üreterorenoskop ile sisteme girilip işlem yapılması planlanan kaliks grubu değerlendirilir. Endoskopik görüntüleme eşliğinde floroskopi ve/veya ultrasonografi ile perkütan iğne girişimi gerçekleştirilir. İğne üzerinden üretere yollamak için kılavuz tel, fleksbl üreterorenoskop içinde basket ya da forseps yardımı ile tutulur. Perkütan dilatasyonun yapılmasının ardından taşlara müdahale edilir. Kalan rezidü taşlar laser yardımı ile kırıldıktan sonra sisteme nefrostomi ve/veya JJ stent yerleştirilip işlem sonlandırılır **(Resim 2 ve 3)**.



Resim 2. Endoskopik görüntüleme eşliğinde uygun kalikse giriş



Resim 3. Kombine yöntemle taş tedavisi

ECIRS'ın Avantajları

1. Optimal kardiyovasküler ve hava yolları kontrolü

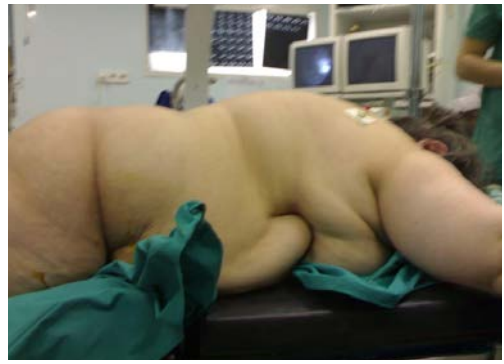
Pron pozisyon cerrahilerinde hem santral hem de periferik sinir sistem hasarı, oftalmik komplikasyon, entübasyon tüpü dislokasyonu gibi komplikasyon riskleri yüksektir. Supin pozisyonunda pulmoner ve kardiyovasküler sisteme kolay ve etkili ulaşım sağlanır. Supin pozisyonda vena cava inferior kompresyonu ve tromboemboli riskinde azalma nedeniyle yüksek riskli ve obez hastalarda solunumsal parametreler daha iyi seyretmektedir. İrrigasyon sıvısı absorbsiyonu daha az olmakta, bunun sonucunda kardiyak yüklenme azalmakta ve sistemik enfeksiyon riski azalmaktadır.

2. Yüksek riskli hastalar

Supin PNL'de yeniden konumlandırma yapılmadığından ameliyathane personelinin iş yükünde azalma olmaktadır. Özellikle bu avantaj obez hastalarda daha belirgindir. Hastanın litotomi pozisyonundan pron pozisyona çevrilmesi ve güvenli pozisyon verilmesine kadar geçen süre ortalama 20-25 dakikalık zaman kaybına neden olmaktadır **(Resim 4)**.

3. İntrarenal basınç düşüklüğü

Supin PNL'de toplayıcı sistemin daha kolay direne olması intrarenal basıncın daha düşük kalmasına yol açar. Düşük basınç başta



Resim 4. Pron pozisyonunda yüksek riskli hasta

enfektif komplikasyonlar olmak üzere birçok komplikasyonun önüne geçmektedir. Düşük intrarenal basınç, toplayıcı sistemin koaptasyonuna ve endoskopik ameliyatların temeli olan 'görerek yapma' felsefesine aykırı bir durum oluşturmaktadır.

4. Direk görüş altında girişim yapma

Bu cerrahide amaç, kompleks üst üriner sistem taşlarının tedavisinde taşsızlık oranını arttırırken ilave perkütan giriş sayısını azaltarak komplikasyon olasılığını da azaltmaktadır. Supin PNL ve ECIRS, giriş iğnesinin renal papilla içerisine uygun şekilde yerleştirildiğini doğrulamak için hedeflenen kaliksin delinmesinin üreteroskopik olarak izlenebildiği "endovision tekniğini" veya üreteroskopi kılavuzlu ponksiyonu kolaylaştırabilmektedir.

5. Kombine çalışma fırsatı

Retrograd yoldan fleksible üreterorenoskop yardımı ile perkütan traktın önüne getirilen taşın ekstraksiyonunu ile yüksek oranda taşsızlık sağlanabilmekte ayrıca operasyon süresi de kısaltılabilmektedir. Kombine çalışma ile hem supin perkütan cerrahi öğrenim süresi kısalırken hem de asistanların flexible üreterorenoskopiye aşinalığı artmaktadır.

6. X-ray korunma

Supin PNL sırasında cerrahların elleri doğrudan X-ışını ışını altında değildir. Sırtüstü pozisyonda renal ponksiyon için daha lateral cilt pozisyonu gereksinimi nedeniyle, tipik olarak C kollunun "nefroskopa çarpma" riski olmaz. Bu da ameliyat sırasında tüm böbreği değerlendirmek için C kollunun serbestçe hareket ettirilebilmesini sağlar. Cerrahın ekstremite ve lensinin, pron pozisyonda supin pozisyona nazaran sırasıyla 1.3 ve 1.5 kat daha fazla radyasyona maruz kaldığı gösterilmiştir.

ECIRS'ın Dezavantajları:

1. Sınırlı alan

Renal ponksiyon ve nefroskop hareketliliği için oldukça sınırlı bir alan mevcuttur. Supin pozisyonda çoklu girişin az yapılması, kısıtlı çalışma alanına bağlı olmayıp, ihtiyaç duyulmaması nedeniyledir.

2. Renal hipermobilite

Özellikle zayıf hastaların (VKİ<25) renal hipermobilitesinin fazla olması hem erişim hem de dilatasyon sırasında zorluklara neden olmaktadır. Bunun temelinde anterior batın duvar desteğinin eksik olması yatmaktadır. Çözümler arasında aktif olmayan el ile abdominal kompresyon yapmak ve retrograd yolla üreteral erişim kılıfı yerleştirmek yer almaktadır. Trakt dilatasyonu aşamasındaki hipermobiliteyi önlemede yine aktif olmayan el ile abdominal kompresyon ve kılavuz telin üreterden mesaneye ilerletilmesi önemlidir.

3. Böbrek içi basıncın düşük olması

Düşük intrarenal basınç, toplayıcı sistem koaptasyonuna ve endoskopik ameliyatların temeli olan 'görerek yapma' felsefesine aykırı bir durum oluşturmaktadır. Bu zorluğun üstesinden gelmek için irrigasyon mayisinin yüksekliği artırılabilir, geri dönüşü azaltmak için erişim kılıfının etrafı sponge ile kapatı-

labilir, nefroskopa takılı olan aspiratörün çekim gücü azaltılabilir veya spontan drenaja bırakılabilir ya da ameliyatın başında balon oklüzyon kateteri yerleştirilebilir.

4. Perkütan traktının daha uzun olması

Girişin daha lateralden yapılmasının getirdiği sonuçların bir tanesi de oluşturulan traktın daha uzun olmasıdır. Erişim kılıfının böbreğe girdiği nokta bir dayanak noktası görevi görür. Bu dayanak noktası deriden ne kadar uzaksa kılıfın distal ucu toplayıcı sistem içinde o kadar az manevra kabiliyetine sahip olacaktır. Morbid obez hastalarda kullanılan erişim kılıfı cilt altına migre olabilir. Supin pozisyonunda manevra kısıtlılığı fleksibl nefroskop ile kolaylıkla aşılmaktadır.

5. Üst pole ulaşım

Giriş kaliksi ile ulaşılmak istenen kaliks arasındaki açı >130 derece ise rijit aletler ile ulaşmak mümkündür ancak bu açı > 68 derece ise fleksibl cihazlarla bile erişimin yapılamayacağı gösterilmiştir. Sofer ve ark. yaptıkları prospektif, karşılaştırmalı bir çalışmada alt pol ile üst pol arasındaki açının supin pozisyonda ortalama 141 (90-170) derece, buna karşılık pron pozisyonda ise 84 (65-110) derece olduğu ortaya konulmuştur. Alt pol girişinden üst kalikse ulaşabilme olasılığının supin pozisyonda %80'e ulaştığı, bunun yanı sıra pron pozisyonda bu oranın sadece %20'de kaldığı saptanmıştır.

Sonuç olarak günümüzde, supin ve pron PNL'nin eşdeğer taşsızlık oranına ve komplikasyon oranlarına sahip olduğu, supin PNL'nin dünya çapında PNL'lerin yaklaşık % 20'sini oluşturduğu göz önüne alındığında çoğu cerrahın PNL'yi pron pozisyonunda öğrendiği ve pron PNL yapan deneyimli cerrahların supin PNL yapmaya isteksiz olduğu düşünülmektedir. Sofer ve arkadaşları tecrübeli bir ürolog veya endoürolog için pozisyon değiştirmenin külfetli olmadığını ve öğrenme eğrisinin kısa olduğunu, benzer ve hatta daha iyi sonuçlar aldığını göstermişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, Seitz C. Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology, 2020
2. Fernström I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. Scand J Urol Nephrol.1976; 10: 257-9.
3. Proietti S, Rodriguez-Socarras ME, Eisner B, De Coninck V, Sofer M, Saitta G, Rodriguez-Monsalve M, D'Orta C, Bellinzoni P, Gaboardi F, Giusti G. Supine percutaneous nephrolithotomy: tips and tricks. Transl Androl Urol. 2019; 8(Suppl 4): 381-8.
4. Valdivia Uría JG, Lachares Santamaría E, Villarroya Rodríguez S, Taberner Llop J, Abril Baquero G, Aranda Lassa JM. Percutaneous nephrolithectomy: simplified technic (preliminary report). Arch Esp Urol 1987; 40: 177-80.
5. Hopper KD, Sherman JL, Luethke JM, Ghaed N. The retrorenal colon in the supine and prone patient. Radiology. 1987; 162: 443-6.
6. Valdivia JG, Scarpa RM, Duvdevani M, Gross AJ, Nadler RB, Nutahara K, de la Rosette JJ, Croes PCNL Study Groupet al. Supine versus prone position during percutaneous nephrolithotomy: a report from the clinical research office of the endourological society percutaneous nephrolithotomy global study. J Endourol. 2011; 25: 1619-25.
7. Hoznek A, Rode J, Ouzaid I, Faraj B, Kimuli M, de la Taille A, Salomon L, Abbou CC. Modified supine percutaneous nephrolithotomy for large kidney and ureteral stones: technique and results. Eur Urol. 2012; 61: 164-70.
8. Scoffone CM, Cracco CM, Cossu M, Grande S, Poggio M, Scarpa RM. Endoscopic combined intrarenal surgery in Galdakao-modified supine Valdivia position: a new standard for percutaneous nephrolithotomy? Eur Urol. 2008; 54: 1393-403.
9. Scoffone CM, Cracco CM, Poggio M, Scarpa RM. Endoscopic combined intrarenal surgery for high burden renal stones. Arch Ital Urol Androl. 2010; 82(1): 41-2.

10. Cesare Marco Scoffone, András Hoznek, Cecilia Maria Cracco. Supine Percutaneous Nephrolithotomy and ECIRS: The New Way of Interpreting PNL Softcover reprint of the original 1st ed. 2014 Edition
11. Hamamoto S, Yasui T, Okada A, Satoshi Koiwa S, Taguchi K, Itoh Y, Kawai N, Hashimoto Y, Tozawa K, Kohri K. Efficacy of endoscopic combined intrarenal surgery in the prone split-leg position for staghorn calculi. J Endourol. 2015; 29(1): 19-24.
12. Ibarluzea G, Scoffone CM, Cracco CM. Supine Valdivia and modified lithotomy position for simultaneous anterograde and retrograde endourological access. BJU Int. 2007; 100(1): 233-6.
13. De la Rosette JJ, Tsakiris P, Ferrandino MN, Elsakka AM, Rioja J, Preminger GM. Beyond prone position in percutaneous nephrolithotomy: a comprehensive review. Eur Urol 2008; 54: 1262-9.
14. Duty B, Waingankar N, Okhunov Z, Levi EB, Smith A, Okeke Z. Anatomical variation between the prone, supine, and supine oblique positions on computed tomography: Implications for percutaneous nephrolithotomy access. Urology. 2012; 79: 67-71.
15. Batagello CA, Dos Santos HDB, Nguyen AH, Alshara L, Li J, Marchini GS, Vicentini FC, Torricelli FCM, Danilovic A, Pereira JG, Rose E, Srougi M, Nahas WC, Mazzucchi E, Monga M. Endoscopic guided PCNL in the prone split-leg position versus supine PCNL: a comparative analysis stratified by Guy's stone score. Can J Urol. 2019; 26(1) :9664-74.
16. Allen D, O'Brien T, Tiptaft R, Glass J. Defining the learning curve for percutaneous nephrolithotomy. J Endourol 2005; 19: 279-82.
17. Prassopoulos P, Gourtsoyiannis N, Cavouras D, Pantelidis N. A study of the variation of colonic positioning in the pararenal space as shown by computed tomography. Eur J Radiol. 1990; 10: 44-7.
18. Rodrigues Netto N, Lemos GC, Fiuza JL. Colon perforation following percutaneous nephrolithotomy. J Urol. 1988; 32: 223-4.
19. Tuttle DN, Yeh BM, Meng MV, Breiman RS, Stoller ML, Coakley FV. Risk of injury to adjacent organs with lower-pole fluoroscopically guided percutaneous nephrostomy: evaluation with prone, supine, and multiplanar reformatted CT. J Vasc Interv Radiol. 2005; 16: 1489-92.
20. Sharma G, Jangid DK, Yadav SS, Mathur R, Tomar V Retro-renal colon: role in percutaneous Access. Urolithiasis. 2015; 43(2): 171-5.
21. Sofer M, Giusti G, Proietti S,Mintz I, Kabha M, Matzkin H, Aviram G. Upper Calyx Approachability through a Lower Calyx Access for Prone Versus Supine Percutaneous Nephrolithotomy. J Urol. 2016; 195(2): 377-82.
22. Curry D, Srinivasan R, Kucheria R, Goyal A, Allen D, Goode A, Yu D, Ajayi L. Supine Percutaneous Nephrolithotomy in the Galdako-Modified Valdivia Position: A High-Volume Single Center Experience. J Endourol 2017; 31: 1001-6.
23. Scoffone CM, Cracco CM. Invited review: the tale of ECIRS (Endoscopic Combined IntraRenal Surgery) in the Galdakao-modified supine Valdivia position. Urolithiasis. 2018; 46: 115-23.
24. Al-Dessoukey AA, Moussa AS, Abdelbary AM, Zayed A, Abdallah R, Elderwy AA, Massoud AM, Aly AH. Percutaneous nephrolithotomy in the oblique supine lithotomy position and prone position: a comparative study. J Endourol. 2014; 28: 1058-63.
25. Li J, Gao L, Li Q, Zhang Y, Jiang Q. Supine versus prone position for percutaneous nephrolithotripsy: A meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Surg. 2019; 66: 62-71.
26. Mazzucchi E, Vicentini FC, Marchini GS, Danilovic A, Brito AH, Srougi M. Percutaneous nephrolithotomy in obese patients: comparison between the prone and total supine position. J Endourol. 2012; 26: 1437-42.
27. St-Laurent MP, Doizi S, Rosec M, Terrasa JB, Villa L, Traxer O, Cloutier J. Radiation exposure in prone vs. modified supine position during PCNL: Results with an anthropomorphic model. Can Urol Assoc J. 2019; 3: 246-9.
28. Khoshrang H, Falahatkar S, Ilat S, Manzar Hossein Akbar MH, Shakiba M, Farzan A, Herfeh NR, Allahkhah A Comparative study of hemodynamics electrolyte and metabolic changes during prone and complete supine percutaneous nephrolithotomy. Nephrourol Mon. 2012; 4: 622-8.
29. Roth S, Tung A, Ksiazek S. Visual loss in a prone-positioned spine surgery patient with the head on a foam headrest and goggles covering the eyes: an old complication with a new mechanism. Anesth Analg. 2007; 104: 1185-7.

Taş Hastalığında Açık ve Laparoskopik Cerrahi

Eyyup Sabri PELİT, Halil ÇİFTÇİ

75 Bölüm

Son 30 yılda teknolojinin gelişmesi ile birlikte taş tedavi modalitelerinde de hızlı bir değişim gözlenmektedir. Ekstrakorporeal litotripsi (ESWL), perkütan nefrolitotomi (PNL), rijid-fleksibl üreterorenoskopi (R-F-URS) gibi endoskopik cerrahi yöntemlerin gelişmesi ve taş kırma enerji kaynaklarından, lazer teknolojisinin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla açık taş cerrahisi ikinci plana düşmüştür. Açık taş cerrahisi sadece özel durumlar için kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. Literatüre bakıldığında açık taş cerrahisi tüm taş cerrahisi yöntemlerinin %1-5'ini kapsamaktadır. 2000 yılında, Amerika Birleşik Devletlerinde ürologların açık cerrahiyi tercih etme oranı oranı %2'dir. Laparoskopik taş cerrahisinin, açık taş cerrahisiyle endikasyonları aynıdır. Daha minimal invaziv bir yöntem olması nedeniyle postoperatif ağrı ve hastanede yatış süresi daha kısadır. Ancak laparoskopik taş cerrahisi daha fazla cerrahi tecrübe gerektirmektedir.

Avrupa Üroloji Kılavuzu, açık ve laparoskopik taş cerrahisi endikasyonlarını **(Tablo 1 ve 2)** en son 2014 kılavuzu ile güncellemiştir. Takip eden yıllardaki kılavuzlarda açık taş cerrahi endikasyonları daha kısa halde anlatılmaktadır **(Tablo 3).**

Tablo 1. Açık Taş Cerrahi Endikasyonları

Böbrek Taşları
· Kompleks taş yükü
· ESWL, PNL ve URS başarısızlıkları
· İntrarenal anatomik anomaliler: İnfindibular stenoz, kaliks divertikül taşı (özellikle anterior kaliks), üreteropelvik bileşke darlıkları (UPD), endoskopik girişime izin vermeyen stenozlar
· Morbid obezite
· İskelet deformitesi, kontraktürler, fikse kalça veya bacak eklemi
· Komorbiteler
· Eş seanslı açık cerrahi gereksinimi
· Non-fonksiyone alt pol (parsiyel nefrektomi), non-fonksiyone böbrek (nefrektomi)
· Hasta tercihi (başarısız minimal invaziv girişimler, tekrarlayan PNL ihtiyacı olma ihtimali)
· ESWL veya perkütan akses mümkün olmayan ektopik böbrek taşı
· Erişkin popülasyondaki endikasyonlar, pediatrik popülasyon içinde geçerlidir.
Üreter taşları
· Büyük impakte üreter taşları
· Eş seanslı cerrahi ihtiyacı olan hastalar
· Minimal invaziv yöntemlerin başarısız olduğu durumlar

Tablo 2. Laparoskopik Taş Cerrahisi Endikasyonları

Böbrek taşı
· Kompleks taş yükü
· ESWL, PNL ve URS başarısızlıkları
· Anatomik anomaliler
· Morbid obezite
· Non-fonksiyone böbrek nefrektomisi
Üreter taşı
· Büyük impakte üreter taşları
· Eş seanslı cerrahi ihtiyacı olan hastalar
· Minimal invaziv yöntemlerin başarısız olduğu durumlar
· Proksimal üreter taşlarında laparoskopik üreterolitotominin başarı oranı, URS ve ESWL'den yüksektir.

Tablo 3. 2021 Avrupa Üroloji Kılavuzu Açık/laparoskopik taş cerrahisi öneri özeti

Öneri	**Öneri Derecesi**
ESWL, PNL, retrograd/anterograd üreteroskopinin başarısız olduğu veya başarısız olma ihtimali olduğu durumlarda hastalara laparoskopik veya açık taş cerrahisi önerilmelidir.	Güçlü

BÖBREK CERRAHİ İNSİZYONLARI

Preoperatif görüntülemeler, taşın lokalizasyonu ve boyutu, geçirilmiş cerrahiler, vücut yapısı ve kifoskolyoz gibi deformiteler, ideal cerrahi yaklaşım seçilirken göz önünde tutulması gereken faktörlerdir.

CERRAHİ YAKLAŞIMLAR

1. Flank Yaklaşımlar
   a. Subkostal
   b. Suprakostal
   c. Transkostal
2. Anterior Yaklaşımlar
   a. Subkostal
   b. Chevron (bilateral anterior subkostal)
   c. Midline transperitoneal
3. Dorsal lumbotomi
4. Torakoabdominal

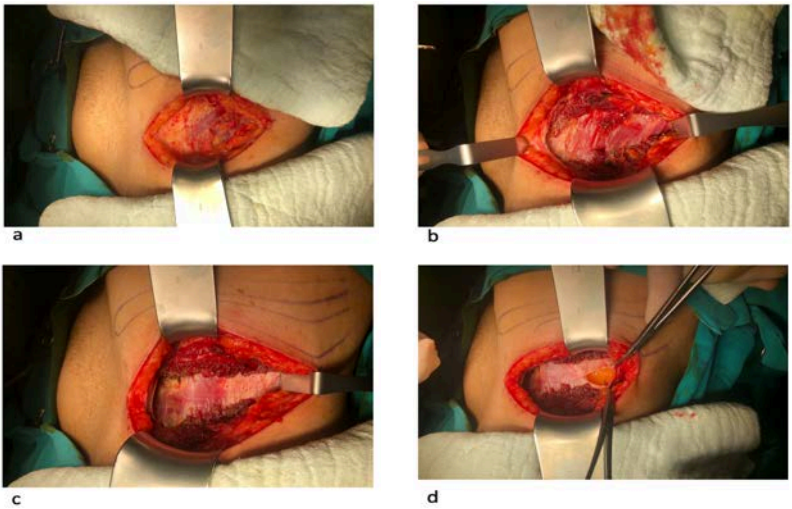
BÖBREK CERRAHİSİ İNSİZYONLARI

1a. Flank Subkostal Yaklaşım

En sık kullanılan insizyonlardan biridir. Hastaya sonda takıldıktan sonra lateral dekübit pozisyonu verilip boyun, aksiller bölge ve bacaklar petler ile desteklenir **(Şekil 1)**.



Şekil 1. Lateral dekübit pozisyonu



Şekil 2. Flank subkostal insizyon anatomik katları
a) eksternal oblik kası **b)** internal oblik kası **c)** lumbodorsal fasya ve devamı transversalis kası **d)** lumbodorsal fasyanın açılmış hali ve retroperitoneal alan (Harran Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı Arşivi)

Cilt insizyonu, sakrospinal sırt kaslarının lateral sınırdan başlayıp, anteriora doğru rektus kası lateral sınırına kadar uzatılabilir. Sırası ile cilt-cilt altı dokular kesildikten sonra, latisimus dorsi ve eksternal oblik kası kesilir. İkinci katta internal oblik kas kesildikten sonra posterior bölgede kostavertebral açıda lumbodorsal fasya görülür. Lumbodorsal fasya keskin veya künt diseksiyon ile açıldıktan sonra 2 parmak ile künt olarak retroperitoneal alana girilerek periton medialize edilir. Burada peritonu açmamak için lumbodorsal fasyanın devamı olan tranversalis kası army ekartörler ile eleve edilip, direk görüş altında periton medialize edilebilir **(Şekil 2)**. Subkostal insizyon özellikle alt pol, üreteropelvik bileşke (UPB) ve proksimal üreter cerrahisinde kullanılan yaklaşımdır.

1b. Flank Suprakostal İnsizyon

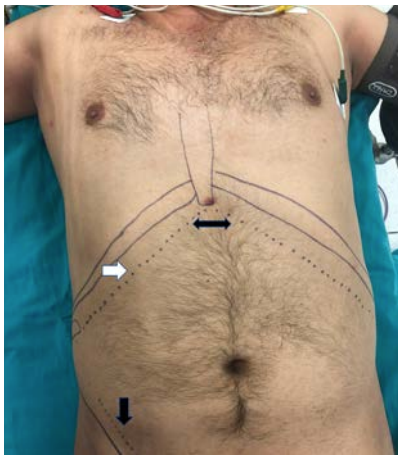
Klasik subkostal insizyondan farklı olarak, 11. kot ve 12. kot arasından insizyon yapılır. Kot eksizyonu yapılmaz. Renal pediküle ulaşım imkânı daha kolay olur.

1c. Flank Transkostal İnsizyon

Klasik subkostal insizyondan farklı olarak 11. veya 12. kot eksize edilir ve eksize edilen kot yatağından retroperitoneal alana girilir. Özellikle üst-pol cerrahisi (üst pol nefrotomi, üst pol parsiyel nefrektomi) planlanan hastalarda tercih edilmelidir. Bu insizyonda plevral yaralanmalara dikkat edilmelidir.

2a. Anterior Subkostal İnsizyon

İnsizyon sağ veya sol 11. kot ksifoid proses hizasından başlar. Daha sonra insizyon kotun 2 parmak altında seyrederek 11. kot alt ucu-



Şekil 3. Anterior insizyonlar
Beyaz ok: Anterior subkostal insizyon, **Çift yönlü ok:** Chevron insizyon, **Siyah ok:** Gibson insizyon

na kadar devam eder. Anterior yaklaşımlar, özellikle renal vasküler alana kolay hakimiyet sağlaması nedeni ile özellikle renal travmalarda ve renal kitlelerde tercih edilen cerrahi yaklaşımdır. Anterior subkostal insizyon özellikle üst pol kitlelerde radikal/parsiyel nefrektomi için tercih edilir **(Şekil 3)**.

2b. Chevron (bilateral anterior subkostal) İnsizyon

İnsizyon bilateral 11. kot ksifoid proses hizasından başlar, kotun 2 parmak altında seyrederek 11. kot alt uçuna kadar devam eder. Vena-cava ve aort gibi ana damar görülebilirliğini en iyi sağlayan insizyondur. Özelikle vena-kava trombüsü olan ve trombektomi gerektirecek böbrek kitlelerinde tercih edilen yaklaşım olmalıdır **(Şekil 3)**.

2c. Midline transperitoneal insizyon

Ksifoid prosesin hemen altından orta hat boyunca göbek hizasına kadar yapılır. Özellikle renal travma hastalarında batındaki diğer organları eksplore etmek için, bilateral renal işlemlerde ve ileal üreteral sübtitüsyon gibi rekonstrüktif işlemlerde tercih edilen yaklaşımdır.

3. Dorsal lumbotomi

Sakrospinal kas grubunun lateral sınırı hizasında, 12. kot inferiorundan başlayarak iliak kreste kadar vertikal bir kesi yapılır. Bu yaklaşımda kas kesisi yapılmadan retoperitoneal alana girildiği için flank keside olduğu gibi lateral bulging olmaz. Lumbodorsal fasyanın posterior yaprağı insize edildikten sonra sakrospinal kas grubu mediale doğru çekilir. Daha sonra orta ve ön yaprağı diseke edilip quatratus lumborum kası mediale çekilirken, abdominal kas grubu laterale çekilerek retroperitoneal alana girilir. Pyeloplasti, pyelolitotomi, proksimal üreterolitotomi ve renal pelvisi ilgilendiren diğer cerrahi girişimler için tercih edilebilecek bir insizyondur.

4. Trakoabdominal insizyon

Bu insizyon, vena kava trombüsünün eşlik ettiği, trombektomi ve cerrahi gerekliliği olan büyük renal kitlelerde kullanılmaktadır. Taş cerrahisi için tercih edilen bir insizyon değildir.

Bu bölümde açık cerrahi ve laparoskopik cerrahi teknikler anlatılacaktır.

Açık Taş Cerrahi Teknikleri

1. Anatrofik nefrolitotomi
2. Radikal nefrotomi
3. Pyelolitotomi
4. Üreterolitotomi

Laparoskopik Taş Cerrahi Teknikleri

1. Laparoskopik pyelolitotomi
2. Laparoskopik üreterolitotomi

Açık Taş Cerrahi Teknikleri

1. Anatrofik Nefrolitotomi

Amerika Üroloji Derneği taş kılavuzuna göre, yeterli miktarda PNL ve ESWL girişimi ile temizlenemeyecek staghorn taşlarda, anatrofik nefrolitotomi tercih edilebilir. Bu hastaların taş yükü genelde çok fazladır ve kompleks toplayıcı sistem anatomisi mevcuttur.

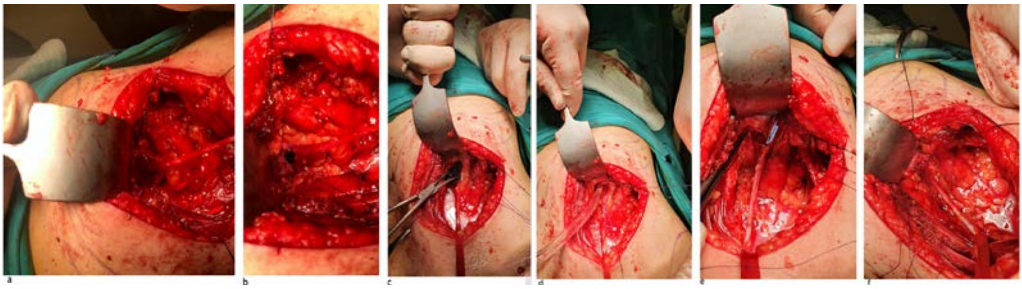
Flank subkostal insizyon ile böbrek ortaya konduktan sonra renal pedikül askıya alınır. Soğuk iskemi oluşturmak için böbrek etrafı buz ile kaplandıktan sonra renal arter ve renal ven buldog klempleri ile klemplenir. Renal arter ve vene klemp konulmadan 10 dakika önce, renal hasarı minimalize etmek için hastaya iv. mannitol infüzyonu (12.5-25 mg) yapılır. Takiben keskin diseksiyon ile avasküler hat keskin diseksiyon ile açılır ve künt olarak kaliksiyel sisteme kadar ilerlenir. Kaliksler keskin olarak açıldıktan sonra taş forcepsleri ile taş ekstrakte edilir. DJ stent takıldıktan sonra kaliksler ayrı ayrı 4/0 vicyrl ile rekonstrükte edilir. Kanayan noktalara 5/0 vicyrl ile hemostaz sütürleri konur. Renal parankim 3/0-4/0 vicyrl ile kontinü şekilde sütüre edilir.

2. Radial nefrotomi

Renal arterin böbrek içindeki dalları radial tarzda olduğu için ve bu son noktadaki arterlere zarar vermemek için, kesiler radial dallara paralel olarak yapılır. Özellikle pelvis taşına ek olarak izole kaliks taşı olanlarda veya parankimal incelmesi olan ve taş yükü nedeni ile açık cerrahi planlanan hastalarda tercih edilir. Avasküler hattı bulmak ve taş lokalizasyonunu tam olarak belirlemek için eş zamanlı intraoperatif ultrasonografi veya doppler ultrasonografi kullanılabilir. Tek veya multiple nefrotomi insizyonu yapıldıktan sonra taş forcepsi ile taşlar temizlenir. Kaliks ve parankim onarımı ayrı ayrı yapılır. Operasyonun durumuna göre DJ stent konulabilir.

3. Pyelolitotomi

Renal pelvisin ekstrarenal olduğu büyük renal pelvis taşlarında tercih edilen yöntemdir.



Şekil 4. Pyelolitotomi
a) renal pelvis askı sütürleri **b)** pelvis yarım ay insizyonu ve taşın görünümü **c)** taş forsepsi ile taşın çıkarılması **d)** renal pelvisin irrige edilmesi **e)** DJ sten yerleştirilmesi **f)** pelvis 4-0 vicyrl ile separe şekilde sütüre edilmesi

PNL kullanımının yaygınlaşması ile popülerliğini yitirmiş bir yöntem olsa da, özellikle ektopik böbrek veya anomalili böbreklerde hala tercih edilen bir yöntemdir.

Flank subkostal veya anterior subkostal insizyonlar ile renal pelvis görünür hale getirilip taş palpe edilir. Pelvise askı sütürleri konulduktan sonra pelvise yarım ay insizyonu yapılır. Taş forsepsleri ile taş alındıktan sonra DJ kateter yerleştirilip pelvis 4/0 vicyrl ile sütüre edilir.

4. Üreterolitotomi

Avrupa Üroloji Kılavuzu, üreter taşlarında açık cerrahiyi büyük impakte üreter taşlarında, eş seanslı cerrahi ihtiyacı olan hastalarda ve minimal invaziv yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda önermektedir. Proksimal ve orta üreter taşlarında subkostal insizyonu, distal üreter taşlarında ise gibson insizyonu tercih edilmelidir. Müslümanoğlu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, özellikle başarısız endoürolojik girişim anamnezi ve büyük üreter taşları olan hastalarda, açık üreterolitotomi cerrahisi halen yerini korumaktadır.

Flank veya gibson insizyon ile üreter bulunduktan sonra askıya alınır, taş palpe edilir, migre olmaması için taş proksimaline turnike uygulanır. Sonrasında taş üzerinden üretere vertikal bir insizyon yapılır. Taş forseps ile çıkarıldıktan sonra DJ kateter yerleştirilip üreter 4/0 vicyrl ile separe şekilde sütüre edilir.

Laparoskopik Taş Cerrahi Teknikleri

Açık taş cerrahisi planlanan her hasta, cerrahın tecrübesine bağlı olarak laparoskopik cerrahi adayıdır. Avrupa ve Amerika Üroloji Kılavuzları, kompleks taş yükü, ESWL, PNL ve URS başarısızlıkları, anatomik anomaliler, morbid obezite ve non-fonksiyone böbrek nedeniyle nefrektomi gereken durumlarda, laparoskopik yöntemin tercih edilmesini önermektedirler. Laparoskopik cerrahinin daha az ağrı ve morbidite, daha iyi kozmetik sonuç ve kısa hastanede yatış gibi avantajları bulunmaktadır. Bununla birlikte tamamen komplikasyonsuz bir işlem olmadığı ve komplikasyon riskleri bulunduğu unutulmamalıdır.

Transperitoneal veya retroperitonel yaklaşım cerrah tecrübesine veya ekipman durumuna göre tercih edilebilir. Özellikle daha önce batın cerrahisi geçirmiş ve obez hastalarda retroperitoneal yöntem avantajlı iken, dar çalışma alanı ve tecrübe gerektirmesi bu yöntemin dezavantajlarıdır.



Şekil 5. Açık üreterolitotomi
ESWL ve URS tedavisi başarısız olan 1 yaş erkek olgu: proksimal üreter 1 cm'lik kalkül

1. Laparoskopik Pyelolitotomi

Laparoskopik pyelolitotomi (LPL) özellikle ektopik böbrek, konjenital anomali varlığı, pyeloplasti gibi, eş zamanlı laparoskopik müdahale gereksinimi olan hastalarda tercih edilen yöntemdir. Al-Hunayan ve ark.'nın çalışmalarında, özellikle soliter pelvis taşlarında LPL'nin daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak intrarenal pelvisi olan böbreklerde, geçirilmiş abdominal veya böbrek cerrahisi olan hastalarda tercih edilmemelidir. PNL ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda LPL'nin operasyon süresinin daha uzun olduğu, daha invaziv olduğu, kozmetik açıdan daha kötü olduğu ve daha fazla tecrübe istemesi gibi dezavantajları mevcuttur.

Tefekli ve ark. PNL ve LPL'nin karşılaştırıldığı çalışmalarında; LPL ile taşsızlık oranını %100, PNL ile taşsızlık oranını %88.4 olarak bulmuşlardır. Ancak bu çalışmalarda, hasta seçiminde laparoskopik cerrahiye uygun hasta seçildiği, taşsızlık oranlarının yüksek olduğu eleştirisi yapılmaktadır.

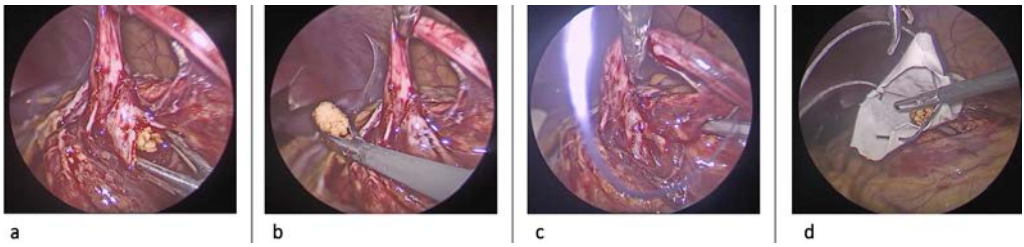
Hastalar supin pozisyona alındıktan sonra genel anestezi altında, üretral kateter ve nazogastrik sonda takılmasını takiben lateral dekübit pozisyona alınır **(Şekil 1)**. Veres iğnesi veya hasson tekniği ile pnömoperitonyum oluşturulduktan sonra; 1 adet 10'luk, 2 adet 5'lik olmak üzere toplam 3 adet trokar yerleştirilir.

- 1.trokar: 10 mm'lik trokar, rektus abdominis kasının lateral kenarına
- 2.trokar: 5 mm'lik, kostal marjinin hemen altına
- 3.trokar: 5 mm'lik trokar, sol tarafta iliak kanat üstüne

Kolon medialize edildikten sonra, psoas kası medialinde üreter bulunup askıya alınır. Üreter takip edilerek renal pelvise ulaşılır. Tıpkı açık cerrahide olduğu gibi renal pelvise yarım ay insizyonu yapılıp taş forsepsi ile taş ekstrakte edilir. 4.7/6 fr dj stent yerleştirildikten sonra renal pelvis 4/0 vicyrl ile sütüre edilir **(Şekil 6)**. DJ stent cerrahın tecrübesine bağlı olarak cerrahi öncesi sistoskopi ile de takılabilir.

2. Laparoskopik Üreterolitotomi

Üreter taşları için özellikle URS ve ESWL oldukça etkin ve güvenli yöntemlerdir. Özellikle 1 cm'den büyük impakte taşlarda, ESWL'nin başarı oranı %84'den %42'ye düşmektedir. Üreter taşları, %7 oranında tekrar endoskopik girişim gerektirirken, %1-10



Şekil 6. Laparoskopik Pyelolitotomi
a) pelvis insizyonu **b)** taşın ekstrakte edilmesi **c)** pelvis sütürasyonu **d)** taşın endobag aracılığ ile dışarı alınması (Harran Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı arşivi)

arasında açık veya laparoskopik cerrahiye ihtiyaç duyulmaktadır.

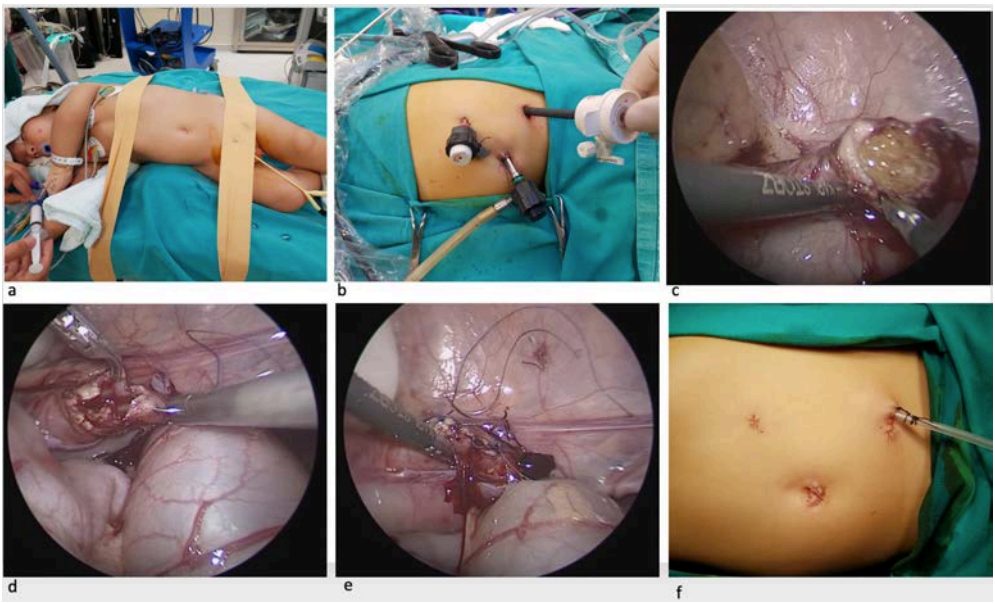
Avrupa Üroloji Kılavuzu laparoskopik üreter cerrahisini; büyük impakte üreter taşlarında, eş seanslı cerrahi ihtiyacı olan hastalarda ve minimal invaziv yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda önermektedir.

Büyük impakte üreter taşlarında; ESWL, URS ve laparoskopik üreterolitotomi (LÜ) yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, LÜ'de (%93.3-96), ESWL (%35.7-%81) ve URS-RIRS'a (%62.5-%79) göre taşsızlık oranı daha yüksek bulunmuşken, hastanede yatış süresi daha uzun olarak tespit edilmiştir.

Cerrahi tecrübeye göre, retroperitoneal veya transperitoneal yöntem tercih edilebilir. Proksimal ve orta üreter taşları flank pozisyonda yapılırken, distal üreter taşları supin pozisyonda yapılır ve ileri düzey laparoskopi tecrübesi gerekmektedir.

Hastalar supin pozisyona alındıktan sonra genel anetezi altında, üretral kateter ve nazogastrik sonda takılmasını takiben lateral dekübit pozisyona alınırlar **(Şekil 1)** Veres iğnesi veya hasson tekniği ile pnömoperitonyum oluşturulduktan sonra; 1 adet 10'luk, 2 adet 5'lik olmak üzere toplam 3 adet trokar yerleştirilir.

Kolon medialize edildikten sonra, psoas kası medialinde üretver bulunup askıya alınır. Taşın olduğu bölge floroskopi veya palpasyon ile tespit edilir, taş proksimaline migrasyonu engellemek amacı ile bull-dog klemp konulur. Tıpkı açık cerrahide olduğu gibi üreter vertikal olarak taşın üzerinden kesilir ve taş forsepsi ile ekstrakte edilir. 4.7/6 fr dj stent yerleştirildikten sonra üreter 4/0 vicyrl ile sütüre edilir **(Şekil 7)**.



Şekil 7. Laparoskopi Üreterolitotomi
a) Hasta pozisyonu **b)** port girişleri **c)** üreter insizyonu ve taşın ekstrakte edilmesi **d-e)** üreter sütürasyonu **f)** dren ve port yerleri (Harran Üniversitesi üroloji Anabilim Dalı arşivi)

SONUÇ

Endoürolojik yöntemler günümüzde taş tedavinde en sık kullanılan, etkili ve güvenli yöntemlerdir. Ancak açık taş ve laparoskopik taş cerrahisi; endoürolojik yöntemler ile karşılaştırıldığında, seçilmiş vakalarda hem taşsızlık oranlarının daha fazla olduğu, hem de komplikasyon oranlarının daha az olduğu akıldan çıkarılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Honeck, P., et al. Does open stone surgery still play a role in the treatment of urolithiasis? Data of a primary urolithiasis center. J Endourol. 2009; 23: 1209.
2. Kerbl, K. et al. Current management of urolithiasis: progress or regress? J. Endourol. 2002;16: 281–288.
3. Matlaga BR, Assimos DG. Changing indications of open stone surgery. Urology 2002; 59:490–494.
4. Bayar, G. et al. Comparison of laparoscopic and open ureterolithotomy in impacted and very large ureteral stones. Urol J. 2014;11:1423–1428.
5. Tefekli A, Tepeler A, Akman T, et al. The comparison of laparoscopic pyelolithotomy and percutaneous nephrolithotomy in the treatment of solitary large renal pelvic stones. Urol Res 2012 Oct;40(5):549-55.
6. C. Türk (T. Knoll (vice-chair), A. Petrik, K. Sarica, A. Skolarikos, M. Straub, C. Seitz. European Association of Urology Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology 2014.
7. C. Türk (Chair), A. Neisius, A. Petřík, C. Seitz, A. Skolarikos (Vice-chair), B. Somani, K. Thomas, G. Gambaro (Consultant nephrologist) Guidelines Associates: N.F. Davis, J.F. Donaldson, R. Lombardo, L. Tzelves. European Association of Urology Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology 2021.
8. A Verma , M Bajpai , D K Baidya. Lumbotomy approach for upper urinary tract surgeries in adolescents: feasibility and challenges. 2014 Dec;10(6):1122-5.doi: 10.1016/j.jpurol.2014.05.001.
9. Segura JW, Preminger GM, Assimos DG, et al: Nephro- lithiasis Clinical Guidelines Panel summary report on the management of staghorn calculi. J Urol 1994;151: 1648–1651.
10. Assimos DG. Anatrophic nephrolithotomy. Urology 2001 Jan;57(1):161-5. doi: 10.1016/s0090-4295(00)00920-1.
11. Gaetano Marino' Patrizia Gamba, Giorgio Del Noce, Enzo Pugno, Roberto Bradac, Roberto Garberoglio, Marco Laudi. Intraoperative localisation and management of renal calculi during nephrolithotomy by real-time ultrasonography. Arch Ital Urol Androl. 2002 Dec;74(4):197-9.
12. Hinman F. Nephrolithotomy (Smith-Boyce). William H Boyce. Atlas of Urologic Surgery. W. B. Saunders Company. 1994; 1041-7.
13. Ahmet Yaser Muslumanoglu , Mert Ali Karadag, Ahmet Hamdi Tefekli, Fatih Altunrende, Adem Tok, Yalcin Berberoglu. When is open ureterolithotomy indicated for the treatment of ureteral stones? J Urol. 2006 Nov;13(11):1385-8. doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01585.x.
14. Al-Hunayan A, Abdulhalim H, El-Bakry E, et al. Laparoscopic pyelolithotomy: Is the retroperitoneal route a better approach? Int J Urol. 2009;16:181–6. doi: 10.1111/j.1442-2042.2008.02210.x.
15. Rassweiler JJ, Henkel TO, Stock C, et al. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy and other procedures in the upper retroperitoneum using a balloon dissection technique. Eur Urol. 1994;25:229–233.
16. Salvadó J.A., Guzmán S., Trucco C.A., Parra C.A. Laparoscopic pyelolithotomy: optimizing surgical technique. J Endourol. 2009;23:575–578.
17. Park H, Park M, Park T. Two-year experience with ureteral stones: extracorporeal shockwave lithotripsy v ureteroscopic manipulation. J Endourol. 1998;12:501–504.
18. El-Moula MG, Abdallah A, El-Anany F, et al. Laparoscopic ureterolithotomy: our experience with 74 cases. Int J Urol. 2008;15:593–597.
19. Şahin S, Aras B, Ekşi M, Şener NC, Tugču V. Laparoscopic Ureterolithotomy. JSLS. 2016 Jan-Mar;20(1):e2016.00004. doi: 10.4293/JSLS.2016.00004.
20. Lopes Neto AC, Korkes F, Silva JL 2nd, Am- arante RD, Mattos MH, et al Prospective randomized study of treatment of large proximal ureteral stones: extracorporeal shock wave lithotripsy versus ureterolithotripsy versus laparoscopy. J Urol 2012;187: 164–168.
21. Ozturk MD, Sener NC, Goktug HN, Gucuk. A, Nalbant I, et al: The comparison of lapa- roscopy, shock wave lithotripsy and retro- grade intrarenal surgery for large proximal ureteral stones. Can Urol Assoc J 2013;7: E673–E676.

Anomalili Böbreklerde Taş Cerrahisi

Necip PİRİNÇÇİ, Kemal YILMAZ

76 Bölüm

Anomalili böbreklerde, normalden farklı anatomik yapıları nedeniyle üriner staz ve nihayetinde normal böbreklere oranla daha fazla taş oluşumu görülebilir. Anomalili böbrekte uygulanacak cerrahi seçimi renal anatomi ve komşu organlar nedeniyle farklılık arz etmektedir. Bu bölümde, anomalili böbreklerde taş tedavi yöntemleri ve seçimi anlatılacaktır.

AT NALI BÖBREKTE TAŞ TEDAVİSİ

At nalı böbrek, %0.25 prevalansı ile en sık görülen konjenital renal füzyon anomalisidir. Bu füzyon anomalisi renal malrotasyon, değişken renal kan akımı, yüksek üreter insersiyonu ve artmış oranda üreteropelvik bileşke (UPB) obstrüksiyonu ile karakterizedir. At nalı böbrekte, renal yapı anomalisinden kaynaklanan idrar retansiyonu ve kristal agregasyonu nedeniyle %15 ile %59 arasında değişen bir insidans ile taş oluşumu karşımıza çıkar. Değişen renal anatomi ve vasküler dağılım nedeniyle atnalı böbrekli hastalarda taş tedavisi oldukça zordur. Atnalı böbrekli hastalarda taş tedavileri arasında en sık olarak ekstra-korporeal şok dalga tedavisi (ESWL), perkutan nefrolitotripsi (PCNL) ve retrograd intrarenal cerrahi (RİRC) yer almaktadır.

Non invaziv bir tedavi yöntemi olarak genel anestezi gerekmeden uygulanan ESWL'de böbreğin anormal yerleşimi nedeni ile taş odaklanması kısıtlıdır. Orta hatta yakın olarak yerleşim gösteren at nalı böbrekte taş bağırsak gazlarından dolayı ultrasonografik olarak tespit edilemeyebilir. Vertebral spinöz çıkıntılar ve kemik pelvis nedeniyle taşın floroskopik olarak da tespiti zorlaşabilir. Hastalara flank veya prone pozisyonda ESWL uygulanması odaklanmaya yardımcı olabilir. Bununla birlikte, özelikle kilolu hastalarda taş cilt mesafesinin artmış olması taş odaklanmasını zorlaştırmaktadır. Yüksek üreter insersiyonu nedeniyle fragmente taşların spontan düşüşü de güçleşmektedir. Bu nedenlerden dolayı, atnalı böbrekli hastalarda ESWL başarısı değişmektedir. Sheir ve arkadaşlarının 2003 yılında, Tunç ve arkadaşlarının 2004 yılında, Ray ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı

çalışmalarda taşsızlık oranı sırasıyla %71,4, %66,7 ve % 39,1 olarak saptanmıştır. > 30 mm ve < 10 mm boyutlarda ki taşlar için sırasıyla %34 ve %92 taşsızlık oranı saptanmış olup, taş boyutunun 10 mm'den düşük olması başarı şansını arttırmaktadır. ESWL sonrası görülen komplikasyonlar; renal kolik, hematuri, üriner sistem enfeksiyonu, taş yolu olup normal böbreğe sahip hastalardaki gibi takip ve tedavi edilirler.

2 cm'den büyük böbrek taşlarının tedavisinde ilk olarak PCNL önerilmektedir. Renal pelvisin ventral yerleşimde olması, alt kalikslerin kaudal ve medial pozisyonda olması ve üreterin renal pelvise normalden yüksek girişi, atnalı böbrekte PCNL işlemini zorlaştırmaktadır. Atnalı böbrekli hastalarda normalden farklı olarak abdominal aorta ve iliak arterlerden dallanan aksesuar arterler olabilmektedir. Bu nedenle dikkatli bir giriş gerekmektedir. Bunların yanı sıra perkutan giriş için traktın uzun olması, özellikle şişman hastalarda taşa ulaşım zorluğu yaratmaktadır. PCNL sırasında akses ultrasonografi, floroskopi veya BT eşliğinde yapılabilir. Atnalı böbreklerin anterior yerleşimi, artmış oranda retro renal kolon bulunma riski oluşturur. Operasyon öncesi kolon lokalizasyonu için BT önerilmektedir. Tüm bu zorluklara rağmen atnalı böbrekli hastalarda perkutan girişim güvenlidir ve akses için genellikle üst kaliks seçilmektedir. Atnalı böbrekler, subkostal oldukları için plevral yaralanma olmaksızın üst pol girişi güvenle tercih edilebilir. Alt kaliksler daha anterior yerleşimli olduğundan girişler daha zordur. Rotasyonun sağladığı avantaj nedeni ile posterior kaliksler tercih edilmesi gereken giriş yeridir. Her ne kadar çeşitli sayıda aksesuar renal arterler olsa da böbreğin dorsal yüzünde büyük damarlar bulunmamaktadır ve bu nedenle at nalı böbrekli hastalarda aksese bağlı büyük damar yaralanması normal böbrekli hastalardan daha yüksek değildir. Atnalı böbrekli hastalarda, PCNL sonrası taşsızlık oranları Miller ve arkadaşları tarafından %93.2, Raj ve arkadaşları tarafından % 87,5, Shokeir ve arkadaşları tarafından %82 olarak tespit edilmiştir. 2020 yılında yapılan çok merkezli 106 serilik bir çalışmada, % 72,4 oranında taşsızlık saptanmıştır. Başarıyı etkileyen en önemli faktörler, taş boyutu ve vücut kitle indeksi (VKİ) olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha yüksek VKİ ve taş boyutu, sonuçları olumsuz etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda komplikasyon oranları %14.3 ile %29.2 arasında değişmekte olup, komplikasyonlar; üriner sistem enfeksiyonu, sepsis, pnömotoraks, fistül, kanama, üriner ekstravazasyon operasyon sonrası ateş ve bir olguda kolon yaralanması şeklindedir.

At nalı böbrek üreterlerinin tortioze oluşu, üreterin renal pelvise normalden yüksek girişi ve proksimal kısımlarının isthmus üzerinden geçmesi nedeni ile semirijit URS kullanımı, at nalı böbrekli hastaların proksimal üreter taşlarında başarısızlıkla sonuçlanabilir. Daha ince lazer litotriptörler ve nitinol basket kateter kullanımının yaygınlaşmasıyla fleksibl üreteroskopi 2 cm'den küçük taşı olan hastalarda tercih edilmeye başlanmıştır. Chen ve ark.'nın yaptığı çalışmada; ESWL ile karşılaştırıldığında, RIRC'de taşsızlık başarı oranının daha yüksek olduğu ve renal kolik gibi minör komlikasyonların az olduğunu tespit

etmişlerdir. Fakat yapılan işlem sonrasında bozulmuş üriner drenaj nedeniyle kırılan taş fragmantasyonlarının tamamının çıkarılması önerilmektedir. Atış ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada flexible URS'nin başarı oranı %70 olarak rapor edilmiştir. %30'luk başarısız operasyonların büyük bir kısmını alt pol taşları ve 2 cm'den büyük taşlar oluşturmaktadır. At nalı böbreklerde taşa, renal pelvisin anterior yerleşimli olması nedeni ile laparoskopik yaklaşım uygulanabilir. Böbreğe PCNL girişinde, komşu organ ve aksesuar damar yaralanma riskini azaltmak için laparoskopi kullanılması güvenli bir yöntemdir. UPB darlığı olan vakalarda eş zamanlı pyeloplasti operasyonuna imkân sağlaması da diğer bir avantajdır.

PELVİK BÖBREKTE TAŞ TEDAVİSİ

Pelvik böbrek sıklığı 1/2000 ile 1/3000 arasında görülmekle beraber genellikle asemptomatiktir. At nalı böbrekler gibi malrote ve yüksek üreter insersiyonuna sahiptirler. Bu anatomik yapı, üriner staza ve nihayetinde taş oluşumuna yol açar. Taşa yaklaşım, at nalı böbrekteki yaklaşım gibidir.

Günümüzde tercih edilen tedavi yöntemleri arasında ESWL, RIRC, PCNL, laparoskopik nefrolitotomi ve laparoskopik piyelolitotomi yer almaktadır. Kemik pelvis, aberran damarlanma ve komşu organların lokalizasyonu cerrahi işlemi zorlu kılmaktadır.

Pelvik böbreklerin kemik pelvis tarafından çevrelenmiş olması ve bağırsakların konumu ESWL'nin odaklanmasını azaltmaktadır. Ayrıca yüksek üreter insersiyonu ve azalmış üreter motilizasyonu, kırılan parçaların bozulmuş drenajı neticesinde, ESWL başarısı düşmektedir. Yapılan çalışmalarda, ESWL'nin prone pozisyonda yapılmasının başarı oranını artırabileceği bildirilmiştir. Tunç ve ark.'nın yaptığı çalışmada, taşsızlık oranı % 57,2 olarak saptanmıştır. Talic'in yapmış olduğu çalışmada 3 ayda taşsızlık oranı %82 olarak saptanmıştır.

Pelvik ektopik böbreklerde anatomik yapıdan dolayı semirijid URS kullanımı yaygın olmasa da günümüzde fleksibl URS kullanımı taşa ulaşmada etkili bir yöntem olarak karşımıza çıkar. Daha fazla bükülebilir ve daha ince yeni nesil fleksibl URS kullanımıyla daha yüksek oranda taşsızlık oranı saptanmıştır. Giray ve ark.'nın yayınladıkları serilerinde, %83,6 oranında fleksibl URS ile taşsızlık oranı saptanmıştır.

Pelvik böbrekli hastalarda yakın abdominal organlar ve aberran damarlar nedeniyle PCNL girişimleri çok tercih edilen bir yöntem olmasa da, Desai ve ark., ultrasonografi eşliğinde toplayıcı sisteme giriş yaparak kayda değer bir komplikasyon olmadan taşsızlık sağlamışlardır. Vaka sayısı sınırlı olan bu çalışmalarda her ne kadar taşsızlık oranı yüksek olsa da ultrasonografi kılavuzluğunda giriş sağlanması, bağırsak yaralanma riskini artırabilir. Alternatif olarak laparaskopi yardımlı PCNL işlemi bağırsak yaralanma riskini azaltır.

Laparoskopi yardımlı PCNL ile böbreğe giriş işleminin doğrudan görüş altında olduğu avantajla, bağırsak ve damar yaralanmalarının önüne geçilmiş olunur. Holman ve Toth, pelvik ektopik böbrekli hastalarında majör komplikasyon olmadan tam taşsızlığa başarıyla ulaşmıştır. Maheshwari ve ark.'nın çalışmaları gibi diğer kısa vaka

serilerinde de laparoskopi yardımlı PCNL işleminin güvenli uygulanabilir bir yöntem olduğunu kanıtlanmıştır.

Pelvik ektopik taşlı böbreklerde, laparoskopik yaklaşım ile pyeleolitotomi operasyonu sıklığı gittikçe artmaktadır. Anterior veya lateral yerleşimli renal pelvise sahip olan ektopik böbrekli hastalarda özellikle UPB darlığı ve taş birlikteliği olan hastalarda laparaskopik pyelolitotomi yöntemi önerilmektedir. Trokar içerisinden fleksible sistoskop veya renoskopun kullanılabilme avantajı ile kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu yöntemde başarı %80-100 arası bildirilmektedir. Giray ve ark.'nın ortalama taş boyutu 28.4 mm olan 9 vakalık serisinde, % 100 taşsızlık oranı saptanmıştır.

ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE (UPB) DARLIĞINDA TAŞ TEDAVİSİ

UPB obstrüksiyonu görülme sıklığı, yaklaşık olarak 1250 canlı doğumda 1 olarak bilinmektedir. Bu hastalarda artmış taş oluşum riski için çeşitli hipotezler mevcuttur. Böbrek içerisinde kristal agregatların atılımında gecikme olması, üriner enfeksiyonlar ve metabolik bozukluklar, taş oluşumunda suçlanmaktadır. Bu nedenlerden dolayı bu hastalarda böbrek taşı olasılığı %16-30 kadardır.

Günümüzde gelişen minimal invaziv yaklaşım ile birlikte, açık cerrahiye alternatif olarak, PCNL eşliğinde antegrad endopyelotomi, laparoskopik /robotik pyeloplastiyle eş zamanlı fleksible/semirijit URS/ PCNL ile taş cerrahisi uygulanmaktadır.

Taşın doğrudan UPB'ye oturduğu durumlarda, obstrüksiyonun taştan dolayı mı yoksa konjenital bir obtrüksiyondan kaynaklımı olduğunu ayırt etmek güç olabilir. Öncelikle taşın tedavisi ve ödemin çözülmesi için 2 hafta beklenilmesi, ardından renal toplayıcı sistemin drenajının sağlanması, taşın UPB'ye oturduğu durumlarda önerilmektedir.

Cerrahi seçenekler değerlendirildiğinde; endopyelotomi başarı oranı, açık veya laparoskopik pyeloplastiye oranla daha düşüktür. Çaprazlayan damar varlığında da etkinliği yoktur. Özellikle grade 4 dilatasyonu olan hastalarda ve renal fonksiyonu daha düşük olan hastalarda başarı daha da düşmektedir.

Açık pyeloplasti ve beraberinde pyelolitotomi operasyonunun başarı oranının yaklaşık olarak %90 ve üzeri olduğu bildirilmektedir. PCNL ve beraberinde antegrad endopyelotomi operasyonunun başarı oranı %64-85 olarak bildirilmektedir.

Laparoskopik pyeloplasti ve beraberinde yapılan pyelolitotomide, taşsızlık oranının fleksible renoskopların kullanımı ile birlikte yaklaşık %90'lara ulaşmaktadır. Fleksible renoskopların kullanımının, taş sayısı az olan ve 2 cm'den küçük taşların tedavisinde tercih edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Bu işlemin PCNL ve beraberinde laparoskopik pyeloplasti ile yapılması sonrasında taşsızlık oranları, Agarwal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %100'dür.

ÇAPRAZ KAYNAŞMIŞ RENAL EKTOPİK BÖBREKTE TAŞ TEDAVİSİ

Çapraz kaynaşmış renal ektopi (ÇKRE); böbreklerden birinin, vezikoüreteral bileş-

kesinin karşı tarafında yer aldığı ve aynı taraf böbreğe kaynaşmış olduğu, idrar yolunun nadir görülen bir konjenital anomalisidir. Çapraz renal ektopili böbreklerde iskelet, kardiyovasküler, genitoüriner ve gastrointestinal anormallikler de eşlik edebilir. Tedavi öncesinde bilgisayarlı tomografi ile hastanın renal anatomisinin iyi değerlendirilmesi, beraberinde başka bir patolojinin bulunup bulunmadığı tespit edilmesi gereklidir. Çapraz kaynaşmış renal ektopide taşa yaklaşım normal böbreklerdeki gibidir.

Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; ÇKRE'de üst üriner sistem taşlarında, konservatif tedavi ve ESWL'nin tedavide yetersiz olduğu, PCNL'nin ise güvenli ve etkili bir tedavi olduğu saptanmıştır. Laparoskopik nefrolitotomi, büyük veya staghorn böbrek taşlarının tedavisi için PCNL'ye alternatif bir seçimdir. Yine aynı çalışmanın sonucunda RIRC ile, daha yüksek taşsızlık oranları ve daha az komplikasyon tespit edilmiştir. Birçok avantajı ve minimal invazif teknik olması nedeniyle böbrek taşları için ilk tedavi seçeneği olarak seçilebileceği bildirilmiştir.

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞINDA TAŞ TEDAVİSİ

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ODPKBH), renal kistik hastalıklardan en yaygın olanıdır, 500-1000 canlı doğumda bir görülmektedir. Bu böbrekte taş oluşumu genel popülasyona göre 5-10 kat daha fazla görülmektedir. Kistlerin pelvikaliksiyel sisteme basısı, üriner staz ve sonucunda üriner enfeksiyon ve taş oluşumu görülmektedir. Daha fazla sayıda kisti ve kist boyutu daha büyük olan hastaların, taş oluşumu riskinin daha yüksek olduğu kabul edilir.

ESWL kistlere potansiyel travmatik kanama riski ve travmatik nefron kaybı nedeni ile invaziv bir yöntem olmamasına rağmen pek kullanılmamaktadır. Buna rağmen Delakas ve ark.'nın yapmış olduğu 13 hastalık seride, kan transfüzyonuna gerek duyulan bir komplikasyon olmadan 3 aylık taşsızlık oranı %85 olarak tespit edilmiştir.

RIRC uygulanması, 2'cm den daha küçük boyutlu taşlarda güvenle tercih edilebilecek bir tedavi yöntemidir. Liu ve ark.'larının 13 vakalık serisinde, taşsızlık oranı ilk operasyonda %84,5 iken ikinci işlem sonrası %92,3 olarak bildirilmiştir.

PCNL, böbreklerin kistik yapısı nedeniyle zorlayıcı olabilir. Kistlerin basısından dolayı kaliks boşlukları genellikle dar ve uzundur, bu da böbreğe girişte zorluğa neden olur. Kistlerin işlem öncesi aspire edilmesi gerekebilir. Toplayıcı sisteme girildiğini doğrulamak için retrograd olarak toplayıcı sisteme metilen mavisi verilebilir. PCNL başarısı, Umbreit ve ark.'nın 11 hastalık serisinde %82; Al-Kandari ve ark.'nın 19 hastalık serisinde % 89.4 ve Srivastava ve ark.'nın 22 hastalık serisinde, %88 olarak tespit edilmiştir.

İZOLE ROTASYON ANOMALİSİNDE TAŞ TEDAVİSİ

Normal erişkin böbreği renal fossada; pelvis içe, kaliksler dışa bakacak şekilde konum

alır. Bu duruşun sağlanamadığı durum malrotasyon olarak adlandırılır. Gerçek insidansı minör rotasyonlar bildirilmediği için tam olarak bilinmemektedir. Tedavide ESWL, RIRC veya PCNL uygulanabilir. Engin ve arkadaşlarının izole rotasyon anomalisi olan 40 vakalık serilerinde RIRC ve PNCL taşsızlık oranları sırasıyla %75 ve %83,3 olarak tespit edilmiştir. Yine Oğuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada majör komplikasyon olmaksızın RIRC'ta % 75 başarı izlenmiştir.

KALİKSİYEL DİVERTİKÜLDE TAŞ TEDAVİSİ

Kaliksiyel divertikül, çevresi renal parankim içi transizyonel epitel ile kaplı olan, ince bir kanalla pelvise açılım gösteren, minör kaliksin periferinde yer alan kistik boşluktur. Staz nedeni ile enfeksiyona ve taş oluşumuna yatkınlık mevcuttur. Tedavide ESWL, RIRC veya PCNL uygulanabilir. Genelde alt pol veya 2 cm üzerindeki taşlarda, tercih edilen PNCL taşsızlık oranı %87 olarak saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Chen H, Chen G, Pan Y, et al. No Wound for Stones <2 cm in Horseshoe Kidney: A Systematic Review of Comparative Studies Urol Int. 2019;103(3):249-255. doi: 10.1159/000500328. Epub 2019 May 16.PMID: 31096234
2. Pawar AS, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Sakhuja A, Mao MA, Erickson SB. Incidence and characteristics of kidney stones in patients with horseshoe kidney: A systematic review and meta-analysis. Urol Ann. 2018 Jan-Mar;10(1):87-93. doi:10.4103/UA.UA_76_17.PMID: 29416282
3. Ishii H, Rai B, Traxer O, Kata SG, Somani BK. Outcome of ureteroscopy for stone disease in patients with horseshoe kidney: Review of world literature. Urol Ann. 2015 Oct-Dec;7(4):470-4. doi: 10.4103/0974-7796.157969.PMID: 26692667
4. Lavan L, et al. Outcomes of ureteroscopy for stone disease in anomalous kidneys: a systematic review. World J Urol 2020 May;38(5):1135-1146. doi: 10.1007/s00345-019-02810-x. Epub 2019 May 17.
5. Ray AA, Ghiculete D, Honey RJD'A et al. Shockwave lithotripsy in patients with horseshoe kidneys: determinants of success. J Endourol 2011; 25(3):487–493
6. Sheir KZ, Madbouly K, Elsobky E et al. Extracorporeal shockwave lithotripsy in anomalous kidneys: 11 year experience with two second-generation lithotriptors. Urology 2003; 62(1):10–15
7. Tunc L, Tokgoz H, Tan MO et al. Stones in anomalous kidneys: results of treatment by shockwave lithotripsy in 150 patients. Int J Urol 2004; 11(10):831–836
8. Vicentini FC, Mazzucchi E, Gökçe Mİ, et al. Percutaneous Nephrolithotomy in Horseshoe Kidneys: Results of a Multicentric Study. J Endourol. 2020 Jun 22. doi: 10.1089/end.2020.0128. Online ahead of print.PMID: 32292038
9. Raj GV, Auge BK, We_zer AZ et al. Percutaneous management of calcul_ with_in horseshoe kidneys. J Urol 2003; 170: 48–51
10. Miller NL, Matlaga BR, Handa SE, Munch L.C, Lingeman J.E. the presence of horseshoe kidney does not affect the outcome of percutaneous nephrolithotomy. J Endourol 2008; 22: 1219–25.
11. Atis, G., B. Resorlu, C. Gurbuz, et al. Retrograde intrarenal surgery in patients with horseshoe kidneys. Urolithiasis 2013; 41: 79-83.
12. Ergin G., Ebiloğlu T., KibarY. Yeni Gelişmeler Işığında Konjenital Anomalili BöbreklerdeÜriner Sistem Taş Hastalığı'nın Tedavisi Endoüroloji Bülteni 2014;7:69-73 DOI: 10.5350/ENDO2014070205
13. Ergin G, Kirac M, Unsal A, Kopru B, Yordam M, Biri H. Surgical management of urinary stones with abnormal kidney anatomy. Kaohsiung J Med Sci. 2017 Apr;33(4):207-211. doi: 10.1016/j.kjms.2017.01.003. Epub 2017 Mar 1.PMID: 28359409
14. Talic, R. F. Extracorporeal shock-wave lithotripsy monotherapy in renal pelvic ectopia. Urology, 1996; 48(6), 857–861. doi:10.1016/s0090-4295(96)00316-0
15. Desai MR, Jasani A.Percutaneous nephrolithotripsy in ectopic kidneys. J Endourol. 2000 Apr;14(3):289-92. doi: 10.1089/end.2000.14.289.PMID: 10795621
16. Holman E, Tóth C Laparoscopically assisted percutaneous transperitoneal nephrolithotomy in pelvic dystopic kidneys: experience in 15 successful cases. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 1998 Dec;8(6):431-5. doi: 10.1089/lap.1998.8.431.PMID: 9916597
17. Maheshwari PN, Bhandarkar DS, Andankar MG, Shah RS Laparoscopically guided transperitoneal

percutaneous nephrolithotomy for calculi in pelvic ectopic kidneys. Surg Endosc. 2004 Jul;18(7):1151. doi: 10.1007/s00464-003-4518-0. Epub 2004 Apr 2.PMID: 15054649
18. Ramakumar, S., V. Lancini, D.Y. Chan, et al. Laparoscopic pyeloplasty with concomitant pyelolithotomy. J Urol 2002; 167: 1378-80.
19. Skolarikos, A., Dellis, A., & Knoll, T. Ureteropelvic obstruction and renal stones: etiology and treatment. Urolithiasis, 2014; 43(1), 5–12. doi:10.1007/s00240-014-0736-2
20. Pearle MS, Traxer O. Renal urolithiasis: therapy for special circumstances, part II, Lesson 40. AUA Update series, Lesson 2000; 40, 20:314
21. Rutchic SD, Resnick MI. Uretropelvc junction obstruction and renal calculi. Urol Clin N Am 1998; 25:317–321
22. Ball, A.J., R.J. Leveillee, V.R. Patel, et al. Laparoscopic pyeloplasty and flexible nephroscopy: simultaneous treatment of ureteropelvic junction obstruction and nephrolithiasis. JSLS 2004; 8: 223-8.
23. Motola JA, Badlani GH, Smith AD. Results of 212 consecutive endopyelotomies: an 8-year followup. J Urol 1993; 149:453–456
24. Alić J, Lepara Z, Spahović H, Bajramović S, Heljić J. Against the Odds: Management of Ureteral Calculus in Patient With Crossed Fused Renal Ectopia. Cureus. 2020 Oct 11;12(10):e10895. doi: 10.7759/cureus.10895.PMID: 33194464
25. Modi, P., R. Goel, and S. Dodia. Case report: laparoscopic pyeloplasty with pyelolithotomy in crossed fused ectopia. J Endourol 2006; 20: 191-3.
26. Huang L, Lin Y, Tang Z, et al. Management of upper urinary tract calculi in crossed fused renal ectopic anomaly. Exp Ther Med. 2018 Jan;15(1):371-376. doi: 10.3892/etm.2017.5382. Epub 2017 Oct 27.PMID: 29375692
27. Mufti UB, Nalagatla SK. Nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Endourol. 2010 Oct;24(10):1557-61. doi: 10.1089/end.2010.0093.PMID: 20818989
28. Delakas, D., Daskalopoulos, G., & Cranıdıs, A. Extracorporeal Shockwave Lithotripsy for Urinary Calculi in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Journal of Endourology, 1997; 11(3), 167–170. doi:10.1089/end.1997.11.167
29. Yili, L., L. Yongzhi, L. Ning, et al. Flexible ureteroscopy and holmium laser lithotripsy for treatment of upper urinary tract calculi in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Urol Res 2012; 40: 87-91.
30. Umbreit EC, Childs MA, Patterson DE, et al. Percutaneous nephrolithotomy for large or multiple upper tract calculi and autosomal dominant polycystic kidney disease. J Urol 2010; 183:183–187.
31. Al-Kandari AM, Shoma AM, Eraky I, et al. Percutaneous nephrolithotomy for management of upper urinary tract calculi in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Urology 2009;74:273–277.
32. Srivastava, A., R. Bansal, A. Srivastava, et al. Percutaneous nephrolithotomy in polycystic kidney disease: is it safe and effective? Int Urol Nephrol 2012; 44: 725-30.
33. Oğuz U, Balci M, Atis G, et al. Retrograde intrarenal surgery in patients with isolated anomaly of kidney rotation. Urolithiasis. 2014 Apr;42(2):141-7. doi: 10.1007/s00240-013-0625-0. Epub 2013 Nov 20.PMID: 24253539
34. Staios D, Andrews HO, Shaik T, Buchholz NN Quality of life after percutaneous nephrolithotomy for caliceal diverticulum and secluded lower-pole renal stones. J Endourol. 2007 May;21(5):515-9. doi: 10.1089/end.2006.0432.PMID: 17523905
35. Koopman SG, Fuchs G Management of stones associated with intrarenal stenosis: infundibular stenosis and caliceal diverticulum..J Endourol. 2013 Dec;27(12):1546-50. doi: 10.1089/end.2013.0186. Epub 2013 Nov 19.PMID: 24251427

Üreter ve Mesane Taşlarında Cerrahi Tedavi

Yusuf ŞAHİN, Filip PASLANMAZ,
Ahmet Yaser MÜSLÜMANOĞLU

77 Bölüm

1. ÜRETER TAŞLARINDA CERRAHİ TEDAVİ

Üreter taşlarının önemli bir kısmı, aktif bir tedaviye gereksinim olmadan kendiliğinden ya da medikal ekspulsif terapi (MET) ile düşmektedir. Analjezik tedaviye yanıtsız renal kolik epizodlarının olması, 1 cm üzerindeki taşlar, MET'e rağmen sebat eden taş varlığı, dirençli obstrüksiyon olması, bilateral üreter taşı ya da soliter böbrekli hastalarda üreter taşına sekonder gelişen akut böbrek yetmezliği durumlarında cerrahi müdahale gerekmektedir.

1 cm'den büyük üreter taşlarında öncelikli tedavi üreterorenoskopidir (URS). 1 cm'den küçük taşlarda ise URS ya da vücut dışı şok dalga litotripsi (ESWL) tercih edilebilir. Günümüzde enstrüman boyutlarının küçülmesi ve lazer teknolojilerinin kullanımının standart hale gelmesiyle URS'nin komplikasyon oranı ve morbiditesi önemli ölçüde azalmıştır.

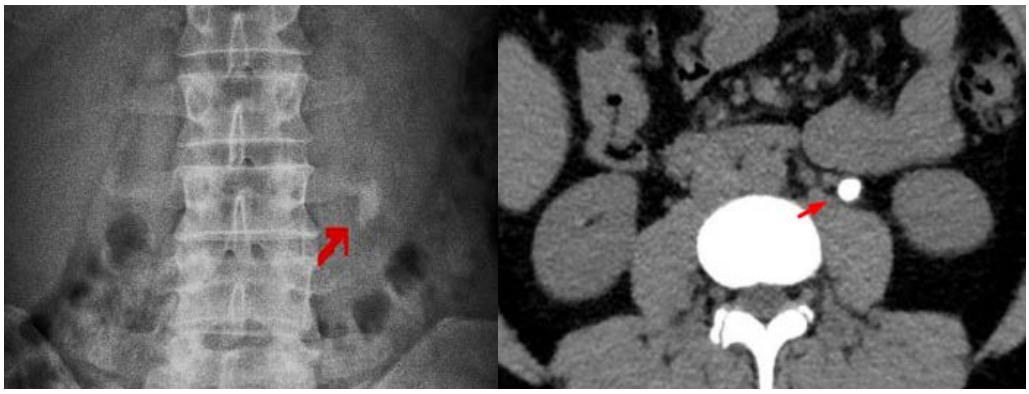
1.1. Preoperatif Dönem

1.1.1. Hasta Hazırlığı

Üreter taşı nedeniyle cerrahi planlanan hastalara öncelikle işlem ve komplikasyonlar hakkında detaylı bilgi verildikten sonra hastadan operasyon için yazılı onam alınmalıdır. Hastaya, operasyon esnasında üreter darlığı saptanması durumunda stent takılıp ek bir operasyon gerekebileceği, prosedür sonrası taşsızlığın sağlanamama ihtimali ve tekrar tedavi gerekebileceği, işlem sonrasında geçici süreliğine stent takılma ihtimali hasta faktörü ve taşın özellikleri göz önünde bulundurularak açıklanmalıdır. Hastanın yaşı ve komorbiditelerine göre belirlenmiş olan preoperatif anestezi tetkikleri yapılmalıdır. Operasyon öncesinde hastada retrograd girişimi zorlaştırabilecek anatomik bozukluklar ya da konjenital anomaliler dikkatlice incelenmeli ve girişim yapılacak taraf işaretlenmelidir.

1.1.2. Radyolojik Değerlendirme

Teşhis aşamasında çekilmiş olan direkt üriner sistem grafisi (DÜSG) ve batın tomog-



Şekil 1. Sol proksimal üreter taşı nedeniyle URS planlanan hastanın preoperatif DÜSG (sol) ve BT (sağ) görüntüleri.

rafisi (BT) görüntüleri ile hastanın üriner sistemi anatomik olarak değerlendirilmeli, taşın karakteristikleri belirlenip cerrahi için ön planlama yapılmalıdır (Şekil 1). Cerrahi kararı alınmış 1 cm'nin altındaki üreter taşlarının bir kısmı operasyon zamanına kadar kendiliğinden düşebilir. Taşın düştüğünden ya da cerrahi müdahale türünü değiştirebilecek taş hareketinden şüpheleniliyorsa operasyon öncesi öncelikle DÜSG veya ultrason, kararsız kalınan durumlarda ise düşük doz taş protokolünde BT çekilebilir.

1.1.3. Profilaksi

Operasyon öncesinde üriner sistemde enfeksiyon varlığını öğrenmek için öncelikle tam idrar tahlili yapılmalıdır. Hastanın klinik durumunda veya laboratuvar tetkiklerinde enfeksiyon şüphesi olması durumunda idrar kültürüne bakılmalı, enfeksiyon saptanması durumunda ise antibiyograma göre seçilen uygun bir antibiyotik ile tedavi edilene kadar taş cerrahisi ertelenmelidir. Profilaktik antibiyoterapi, hastanın varsa önceki idrar veya taş kültürü sonuçlarına, yerel antibiyograma ve kılavuz önerilerine göre belirlenmelidir. Avrupa üroloji derneği ürolitiyazis kılavuzuna göre, URS öncesinde trimetoprim-sülfometoksazol, 1-3. kuşak sefalosporinler, siprofloksasin ya da aminoglikozitler profilaktik antibiyotik olarak tek doz verilebilir.

1.1.4. Anestezi Tipi

Anestezi tipi taşın üreterdeki lokalizasyonu, boyutu, operasyonun öngörülen süresi, hastanın komorbiditesi gibi faktörlere bağlı olarak genel, spinal, epidural ya da lokal anestezi / sedoanaljezi şeklinde uygulanabilir.

1.2. Cerrahi Prosedürler

Üreter taşlarında cerrahi tedavi yönteminin seçiminde taş boyutu ve lokalizasyonu gibi faktörlerin yanısıra hastanın anatomik yapısı (obezite, iskelet anomalisi vs.), komorbidite faktörleri (üriner diversiyon varlığı, antikoagülan kullanımı veya koagülopati

varlığı vs.), hasta tercihi ve cerrahın deneyimi de önem taşır.

1.2.1. Üreterorenoskopi

Üreteroskoplar ve üreteroskopide kullanılan lazer, basket, taş tutucu gibi aletlerdeki teknolojik gelişmelerle birlikte üreter taşı tedavisinde temel tedavi yöntemi retrograd olarak uygulanan URS olmuştur. Genel anestezi açısından probleme yol açan hastalıklar, anatomik bozukluklar, üriner diversiyonlu hastalar ve tedavi edilmemiş üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) dışında URS için herhangi bir kontrendikasyon yoktur. Düzeltilmemiş kanama diyatezi durumunda veya antikoagülan/antiagregan tedavisi kesilemeyecek hastaların çoğunda URS güvenle ve başarıyla uygulanabilecek bir prosedürdür.

Endoskopik üreter taşı tedavisinde günümüzde semi-rijit ve fleksibl URS olmak üzere iki temel alet kullanılmakta ve prosedürün ismi de bu aletlerin kullanımına göre belirlenmektedir. Semi-rijit URS'ler 30-45 cm uzunluğunda, 6,5 – 10,5 French (Fr) kalınlığında olup çalışma kanalları 3-5 Fr arasında değişmektedir. Tek ve çift çalışma kanallı tipleri mevcuttur. Çalışma kanalı semi-rijid URS'lerde genellikle daha geniş olduğu için irrigasyon sıvısının yüksek hacimde geçişine izin verir. Semi-rijit URS'lerde yardımcı ekipmanların (basket, taş tutucu vs.) kontrol ve kullanımı daha rahat olmaktadır. Ayrıca semi-rijit URS'de manipülasyon çok gerekmediğinden enstrümanlar uzun süre dayanabilir ve bu sebeple daha düşük maliyetlidirler.

Fleksible URS'ler ortalama 70 cm uzunluğa, 6,5 - 9,5 Fr kalınlığa ve 3,6 Fr'e kadar olan çalışma kanalına sahiptirler. Uç kısımlarının 270 dereceye kadar yukarı ve aşağı defleksiyon kapasiteleri mevcuttur. Dijital teknolojilerin kullanımıyla fiberoptik sistemden günümüzde dijital görüntülü sistemlere geçilmiş ve görüntü kalitesi artmıştır.

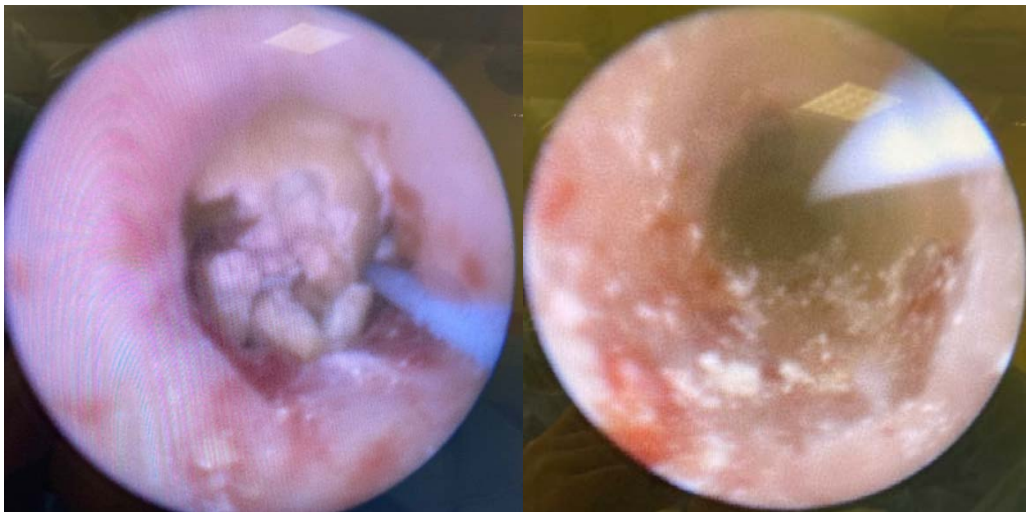
Semi-rijit URS sıklıkla distal ve orta üreter taşlarında kullanılmaktadır. Proksimal üreter taşlarında, daha ince semi-rijit URS'lerle başarı sağlanabilmekteyse de proksimal üretere geçiş esnasında dirençle karşılaşıldığında ısrar edilmeyip fleksibl enstrümanlara geçilmelidir. Proksimal üreter taşlarında semi-rijit URS ile birlikte kombine olarak fleksibl URS kullanılmasının taşsızlık oranını arttırıp komplikasyon oranını düşürdüğü gözlenmiştir. URS öncesinde stent takılması taşsızlık oranını etkilememekle birlikte komplikasyon oranını azalttığı gösterilmiştir, fakat rutin olarak önerilmemektedir.

1.2.1.1. Cerrahi Teknik

URS yapılacak hastalarda üriner sistemin tamamının floroskopik olarak görüntülenmesi için operasyon odasında yeterli radyolojik ekipman bulunmalıdır. URS prosedürlerinin büyük bir kısmı transüretral olarak uygulanır. URS ile eksternal meadan girdikten sonra tüm üretra değerlendirilmeli, varsa üretra darlığı, benign prostatik obstrüksiyon (BPO) gibi patolojiler rapor edilmeli ve operasyona engel olabilecek durumlar öncesinde tedavi edilmelidir. Mesaneye girildiğinde her iki üreter orifisleri lokalizasyon ve konfigürasyon açısından değerlendirilmelidir. Özellikle yaşlı hastalarda gros patolojileri

ekarte etme amaçlı mesane içerisine URS ile zorlanmadan hızlıca bakılabilir. Şüphe halinde rijit ya da fleksible sistoskop ile tüm mesane değerlendirilmelidir. Taşın bulunduğu taraf üreter orifisinden kılavuz tel eşliğinde URS ile girilir. Modern semi-rijit URS'lerin eğimli uçları ve bu uçların ana gövdelerinden yaklaşık 2-3 Fr daha dar olması üreter orifisinden geçişi kolaylaştırır. Operasyonda kılavuz olarak sıklıkla politetrafloroetilen kaplı nitinolden (nikel ve titanyum alaşımı) oluşan ve uç kısmı hidrofilik olan teller kullanılmaktadır. Bu özellikler telin kolaylıkla taşın kenarından geçmesini, kıvrılmasına rağmen eski halini alabilmesini ve üzerinden üreteral stent, kılıf ya da URS gibi aletlerin kolaylıkla geçmesini sağlayacak kadar da dayanıklı olmasını sağlamaktadır. Sonraki adımda üreter kalibrasyonu izin veriyorsa URS ile taşın olduğu lokalizasyona kadar ilerlenir ve kılavuz tel taşın yanından üreter boyunca pelvise gönderilir. Kılavuz telin geçişine izin vermeyen anklave taş varlığında taş dikkatli bir şekilde fragmante edilerek oluşan açıklıktan kılavuz tel proksimale gönderilebilir. Taşın görünmediği veya üreter anatomisiyle ilgili şüphe olan durumlarda retrograd piyelogram (RGP) çekilerek üreter ve toplayıcı sistem görüntülenebilir. Semi-rijit URS kullanılan durumlarda bir adet kılavuz tel yeterli olmaktadır ancak fleksibl URS kullanılacaksa üreteral erişim kılıfının dışında güvenlik amaçlı 2. bir kılavuz tel bulundurulmalıdır. Kılavuz telin böbrekte kıvrıldığı floroskopi ile kontrol edilmelidir. Güvenlik teli olası bir üreter perforasyonunda stent yerleştirmek veya toplayıcı sistemde kanama olduğu durumlarda yeniden erişimi sağlamak için operasyon süresince yerinde tutulmalıdır. Semi-rijit URS ile üreterde ilerlenirken görüntü net değilse veya üreterde dirençle karşılaşılırsa alet ilerletilmeye zorlanmamalıdır. Üreterde belirli bir noktada darlık varsa balon dilatatör kullanılması gerekebilir. Balon dilatasyon 18 Fr.'e kadar kalınlıklarda güvenle uygulanabilir. Balonun kendi teli darlığın proksimaline gönderilir ve floroskopi kontrolünde balon, tel üzerinden darlığın olduğu bölgeye yerleştirilir. Ardından balon, içerisine kontrast madde verilerek 18 cm H_2O basıncına kadar yavaş bir şekilde şişirilir ve skopi görüntüsü alınarak kontrol edilir. Yaklaşık 5 dk beklendikten sonra balon orifisin dışına alınarak URS ile üretere tekrar girilerek darlık alanı kontrol edilir. Darlık aletin geçişine izin verecek kadar açılmışsa prosedüre devam edilir. Dilatasyona rağmen aletin geçişine izin vermeyen darlıklarda ya da üreterin genelinde bir kalibrasyon darlığı mevcut ise üretere stent takılıp pasif dilatasyon uygulanmalıdır. Stent takıldıktan yaklaşık 2 hafta sonra prosedür tekrar uygulanabilir.

Taş kırma işlemi için lazer ve pnömotik litotriptörler kullanılabilir. Pnömotik litötriptörler ile taş kırılması daha düşük maliyetlidir ancak bu yöntemde lazer litotriptörlere kıyasla taşın pushback olma ihtimali daha yüksektir. Ayrıca pnömotik litotriptörler fleksibl URS ile kullanılamazlar. Bununla birlikte iki taş kırma yönteminin de başarılı ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Günümüzde sıklıkla fragmantasyon amaçlı Holmium-yitriyum alüminyum garnet(Ho-YAG) lazerler kullanılmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Semi-rijit URS yapılan hastada, üreterin litotripsi öncesi (sol) ve sonrası (sağ) endoskopik görüntüleri

Taşın ne kadar kırılacağıyla ilgili kesin bir bilgi olmamakla birlikte 4 mm'nin üzerindeki rezidüel fragmanların komplikasyon ve tekrar operasyon ihtimalini arttırdığı gösterilmiştir. Taş fragmantasyonu sonrası taş parçacıklarını dışarı almak için basket veya taş tutucu gibi enstrümanlar kullanılabilir. Taşın fragmante edilmeden çıkarılabileceği durumlar, kolaylıkla çıkabilecek boyutta düşünülen taşlarla sınırlı olmalıdır. Aksi takdirde avülsiyona kadar ciddi komplikasyonlara sebep olabilecek durumlar yaşanabilir.

URS esnasında taşın pushback olmasını engellemek ve pyelovenöz reflüye sebep olmamak için irrigasyon basıncının dikkatli ayarlanması gerekmektedir. Taş kırma probunu taşın üzerine dikkatlice yerleştirmek kırma esnasında taşın kaçmasını engelleyebilir. Taş, distalinde enerji verildiğinde kırılma esnasında pushback olabilir. Eğer taş mukozaya yapışık değil ve mobil ise kullanılacak lazerin gücü azaltılıp frekansı arttırılabilir (0.6-0.8 joule, 15-20 Hertz gibi). Böylelikle taşa uygulanan toplam enerji değişmeden, aynı zamanda da taşı proksimale migre etmeden kırma işlemi gerçekleştirilebilir. Bu yöntemlerin dışında taşın kaçmasını engelleyecek Stone Cone^{TM,} Ntrap^{TM}, Lithobasket^{EMS} gibi tek kullanımlık aletler üretilmiştir. Ancak bu ekipmanların kullanılması operasyon maliyetini arttırabilmektedir. Semi-rijit URS ile ulaşılamayan ya da operasyon esnasında pushback olan taşların fragmantasyonu için fleksibl URS kullanılır. Fleksibl URS planlanan hastalarda üretere güvenlik amaçlı ikinci kılavuz tel gönderilir. Dış kılıf çapları sıklıkla 11-14 Fr, uzunlukları 35-45 cm arasında değişen üreteral erişim kılıfı, kılavuz tel üzerinden floroskopik görüntü altında taşın distaline kadar ilerletilir. Erişim kılıfının ilerletilemediği durumlarda güvenlik teli çıkarılıp kalan kılavuz tel üzerinden tekrar ilerlet-

me denenebilir ya da direkt fleksible URS ile kılavuz tel üzerinden giriş sağlanabilir. Bu işlemleri kolaylaştırma amaçlı öncesinde üreter erişim kılıfının iç kısmıyla dilatasyon da uygulanabilir. Fleksibl URS ile taşın olduğu lokalizasyona ulaşılarak lazer ile fragmantasyon uygulanır. Taşların tamamen fragmante edilebildiği ve komplike olmayan URS sonrasında üreteral stent takılması morbidite ve maliyeti arttırdığı için rutin olarak önerilmemektedir. Bu hastalara geçici olarak iki ucu açık üreter kateteri takılabilir ve yaklaşık 24 saat sonra çekilebilir. Üreter perforasyonunda, kanamada, bilinen enfeksiyon taşı ya da enfektif klinik durumda, gebelik, soliter böbrek olması durumunda postoperatif komplikasyon riski ve nekahat süresini azalttığı için üreter stenti kullanılmalıdır.

İlk defa taş hastalığı geçiren, daha önce taş analizi olmayan veya önceki taş analizi ile kliniği uyumlu olmayan tüm hastalardan operasyon sırasında analiz için örnek alınmalıdır. Hastanın kliniğine göre şüphe halinde taş kültürü için de örnek alınabilir. Endoskopik müdahale sırasında pürülan idrarla karşılaşılırsa taşa müdahale edilmemeli, üreter stenti ya da nefrostomi kateteri ile uygun drenaj sağlanmalı, idrar kültürü tekrar alınarak uygun antibiyoterapi sonrasına kadar işlem ertelenmelidir.

1.2.1.2. Komplikasyonlar ve Yönetimi

Güncel serilerde URS sonrası komplikasyon oranları %9 ile %25 arasında bildirilmektedir. Komplikasyon oranı yüksek olarak görülse de bunların büyük çoğunluğu herhangi bir müdahale gerektirmeyen minör komplikasyonlardır. Avülsiyon ve striktür gibi major komplikasyon oranları %1'in altındadır.

İntraoperatif komplikasyonlar; mukozal abrazyon, kanama, ekstravazasyon, perforasyon, üreter intussepsiyonu, avülsiyon ve üreter dışına taşın migrate olmasıdır. Üreter yaralanmasından şüphelenildiğinde RGP çekilerek defektin şiddeti anlaşılabilir. Düşük dereceli üreteral yaralanmalar üreter stenti ile sorunsuz bir şekilde iyileşmektedir. Perforasyona kadar varan ciddi üreteral yaralanmalarda, durum farkedildiği anda üreter stenti takılarak işlem hemen sonlandırılmalıdır. İşleme devam edildiği takdirde perforasyon alanı genişleyebilir ve ürinom ihtimali artar. Perforasyon alanı geniş ve üreter stenti takılamazsa, böbreğe perkütan nefrostomi kateteri takılmalıdır. Üreter avülsiyonu URS esnasında olabilecek en ciddi komplikasyondur ve nadiren görülmektedir. Avülsiyonlar basketle çıkarılamayacak boyutta olan taşların alınmaya çalışılması ya da kalibrasyonu dar üretere zorlayarak çıkıldığında, geri gelirken güç uygulanması gibi durumlarda oluşur. En sık proksimal üreterde meydana gelir. Üreter avülsiyonu kopan segmentlerin uç uca anastomozuyla tedavi edilebilirken, bunun mümkün olmadığı durumlarda avülsiyonun lokasyonuna göre üreteroneosistostomi, psoas hitch veya Boari flep yöntemleriyle onarım sağlanabilir. Proksimal üreterdeki avülsiyonlarda onarım daha zorlu olmaktadır ve ileri bir tarihte cerrahi onarım planlanıyorsa böbreğe nefrostomi takılmalıdır. Ototransplantasyon, üreteral substitisyon, hatta bazı durumlarda nefrektomi yapılması gerekebilir.

Postoperatif komplikasyonlar vakaların %3.5- %4.6'sında meydana gelmekte-

dir. Üriner enfeksiyon, taş yolu oluşumu, obstrüksiyon ve buna bağlı renal kolik, ürinom, hematüri gibi komplikasyonlar erken dönemde görülürken; geç dönemde vezikoüreteral reflü, üreter stenozu görülebilmektedir. URS sonrasında enfeksiyöz komplikasyonlar olarak ateş, ÜSE, piyelonefrit ve ürosepsis görülebilir. Şüphe halinde tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), idrar ve kan kültürleri alınmalı, ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalı, dirençli enfeksiyon düşünülüyorsa ürinom, abse, piyelonefrit gibi durumları netleştirme amaçlı BT ile görüntüleme yapılmalıdır. Perirenal abse ya da ürinom varlığında kısa süreli perkütan drenaj gerekebilir, ek olarak üreteral stent ya da nefrostomi kateteri takılabilir. Preoperatif ÜSE hikayesi, yüksek Charlson komorbidite indeksi, yaş, kadın cinsiyet, üreteral stent varlığı, operasyon süresi, yüksek vücut kitle indeksi ve nörojen mesane olması enfeksiyon ihtimalini arttırmaktadır. URS sonrasında üreter darlığı insidansı %1-2 dir. Üreter yaralanması, taşın büyüklüğü ve taşın üretere impaksiyonu darlık oluşma ihtimalini arttırmaktadır. Özellikle komplike olan bir URS sonrasında postoperatif kontrollerde görüntüleme yapılması sessiz darlıkların farkedilmesini sağlayabilir.

1.2.1.3. Postoperatif erken ve uzun dönem takip

Postoperatif 1. günde rezidüel fragmanların görüntülenmesi ve üreter stenti takılmışsa yerini doğrulamak için kontrol DÜSG veya üriner sistem ultrasonografisi çekilebilir. Erken postoperatif görüntülemede milimetrik fragmanlar yanlış pozitif sonuç verebilir. Bu fragmanların büyük bir kısmı kendiliğinden düşebileceğinden, genellikle ilave tedaviye gereksinim olmaz. Bu nedenle operasyon sonrası 1.veya 3. ayda kontrol görüntüleme yapılması, rezidüel fragmanların değerlendirilmesi için daha uygundur. Kontrol görüntülemede kontrastsız BT'nin doğruluk oranı daha yüksektir ancak radyasyon maruziyetini arttırmamak için çoğu durumda ultrasonografi veya grafi tercih edilebilir.

Preoperatif böbrek fonksiyon bozukluğu olan veya peroperatif komplikasyon gelişen hastalarda ameliyat sonrasında aldığı-çıkardığı sıvı takibi (AÇT) ve üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, tam kan sayımı, CRP gibi kan değerleri takip edilmelidir. Komplikasyon gelişmeyen ve ek bir özelliği olmayan hastalar, süresi cerraha göre değişmekle birlikte, standart olarak postoperatif 1. gün taburcu edilir. Taburculukta hastaya, engel bir durum yoksa non-steroid antienflamatuar ilaç reçete edilebilir. Stent varlığında stente bağlı semptomların hafiflemesi ve tolerabiliteyi arttırmak için alfa bloker tedavi eklenir. Üreteral stentin çekilme zamanı için kesin bir konsensus olmamakla birlikte çoğu cerrah 1-2 hafta içinde stenti çıkarmaktadır. URS sonrası antibiyotik reçete edilmesi için literatürde yeterli kanıt bulunmamaktadır.

1.2.2. Retrograd URS'ye alternatif cerrahi tedaviler

Büyük veya kompleks üreter taşlarında, retrograd URS her zaman etkili olmayabilir. Seçilmiş vakalarda üreter taşının lokalizasyonuna göre perkütan nefrolitotomi (PNL), antegrad URS, laparoskopik ya da

açık üreterolitotomi retrograd URS'ye uygun alternatiflerdir. Antegrad URS ya da PNL; 15 mm'nin üzerinde, üretere impakte taşlarda, tortüöze üreteri olup proksimale ulaşılamayan hastalarda ya da retrograd manipülasyonun uygun olmadığı üriner diversiyonlu, renal transplantasyonlu veya çok büyük prostatı olan hastalarda düşük komplikasyon oranına sahip tercih edilebilecek tekniklerdir. Bu iki yöntem teknik olarak birbirine benzer olup işlem esnasında kullanılan endoskopik aletin tipine göre isimlendirilirler. Çoğunlukla genel anestezi gerektiren prosedürlerdir. Hangi yöntemin kullanılacağı üreter taşının lokalizasyonuna ve boyutuna göre belirlenir. Retrograd URS'den farklı olarak bu iki yöntemde antiagregan ve/veya antikoagülan ilaçlar operasyondan 3-7 gün önce kesilmelidir. Taş proksimal üreterin distalinde ise, erişim için fleksible URS kullanılmalıdır. Taşsızlığın sağlanmasını takiben floroskopi altında geçici üreter kateteri, antegrad olarak üreter stenti ya da nefrostomi kateteri takılabilir. Operasyon sonrasında rutin olarak AÇT, tam kan sayımı ve böbrek fonksiyon testleri takip edilir. İnterkostal giriş yapılan hastalarda postoperatif akciğer grafisi ek olarak çekilebilir. Geçici üreter kateteri ya da nefrostomi kateteri takılan hastalarda ek bir özellik yoksa kateterler 1. gün çekilebilir. Üreteral stent takılan hastalarda ise stent süresi ortalama 2 haftadır.

Peroperatif yaşanabilecek komplikasyonlar ve bu komplikasyonların yönetimi kullanılan yönteme göre retrograd URS ve PNL prosedürlerine benzerdir (Bkz. Perkütan Nefrolitotripsi). Retrograd veya antegrad girişimin uygun olmadığı üreter taşlarında açık ya da laparoskopik üreterolitotomi cerrahın deneyimine göre başarı ile uygulanan alternatif tedavi seçenekleridir. Böbrek fonksiyonunu ileri derecede bozmuş üreter taşlarında hasta faktörleri göz önünde bulundurularak nefrektomi seçeneği de değerlendirilmelidir.

1.3. Çocuklarda ve Gebelerde Üreter Taşı Cerrahi Tedavisi

Pediatrik hastalarda üreter taşı cerrahi tedavisi yaklaşımı ve prosedürleri, erişkindeki gibi olmakla birlikte enstrümanlar pediatrik boyutlarda kullanılmaktadır. Bu hastalarda cerrahi tedavi kadar önemli olan bir nokta da rekürrens açısından yüksek riskli olmaları ve tedavi sonrası yakın izlem ve metabolik araştırma yapılması gereken grupta olmalarıdır. Prosedür esnasında taş analizi ve gereğinde taş kültürü için örnek almaya özen gösterilmelidir.

Gebelerde üreter taşı tedavisi, komplike olmayan hastalarda çoğunlukla konservatif izlemdir. ESWL ve PNL fetüse olası olumsuz etkilerinden dolayı gebelikte kontrendikedir. Şiddetli ve tekrarlayan renal kolikler, ileri derecede hidronefroz, akut pyelonefrit, erken doğum riski gibi durumlarda ilk tercih edilen acil girişimler üreter stenti ya da nefrostomi kateteri takmaktır. Fakat sık stent/nefrostomi değişimi gerekliliği, enkrustasyon ve hayat kalitesine olumsuz etkileri nedeniyle komplike olan üreter taşı olgularında URS, acil durumlar dışında drenajlara alternatiftir, özellikle 2. trimestrde güvenle uygulanabilecek etkili bir yöntemdir. Girişimler öncesi ve sonrasında obstetrik açıdan hastanın değerlendirilmesi ve takibi önemli bir husustur.

2. MESANE TAŞLARINDA CERRAHİ TEDAVİ

Üst üriner sistemden migrate olan asemptomatik ve 1 cm'den küçük boyutlu taşların ek bir patoloji yoksa spontan olarak düşebileceği düşünülmektedir. Spontan olarak düşmeyen ve oral kemoliz ile tedavi edilebilecek ürik asit taşları haricinde neredeyse tüm mesane taşlarında öncelikli tedavi şekli cerrahidir. BPO, üretra darlığı gibi infravezikal obstrüksiyona bağlı mesane taşı gelişmişse, etiyolojik faktöre yönelik eş zamanlı cerrahi de düşünülebilir.

2.1. Preoperatif Dönem

2.1.1. Hasta Hazırlığı

Mesane taşı nedeniyle cerrahi planlanan hastalara öncelikle işlem ve komplikasyonlar hakkında detaylı bilgi verildikten sonra hastadan operasyon için yazılı onam alınmalıdır. BPO, üretra darlığı vb. mesane çıkım tıkanıklıklarına sekonder olarak gelişmiş mesane taşı olan hastalara gerek görülürse transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) ya da transvezikal prostatektomi (TVP) ve internal üretrotomi gibi ek prosedürlerin gerekebileceği bilgisi verilmeli ve hastanın onamı alınmalıdır. Hastanın yaşı ve komorbiditelerine göre belirlenmiş olan preoperatif anestezi tetkikleri yapılmalıdır. Operasyon öncesinde ek radyolojik görüntülemeye gerek olmayıp, şüphe halinde sıklıkla ultrasonografi yeterli olmakta, ultrasonografinin yetersiz olduğu durumlarda kontrastsız BT kullanılabilmektedir (Şekil 3). Antibiyotik profilaksisi, üreter taşı cerrahi tedavisi ile benzerdir.



Şekil 3. Sistolitotripsi planlanan hastanın preoperatif BT görüntüsü.

2.1.2. Anestezi Tipi

Hastanın komorbiditelerine, tahmini operasyon süresine, cerrahi prosedüre ve aynı seansta yapılacak diğer cerrahi girişimlere göre uygun anestezi tipi belirlenmelidir. Sıklıkla spinal anestezi yeterli olup, anestezi açısından yüksek riskli hastalarda sedoanaljezi ya da lokal anestezi de uygulanabilir.

2.2. Cerrahi Prosedürler

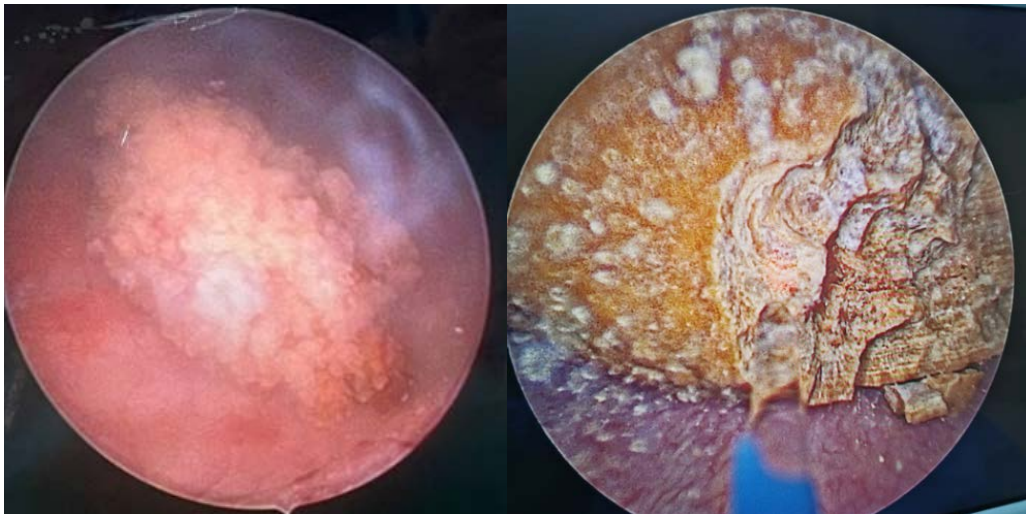
Mesane taşı cerrahi tedavisinde en sık transüretral sistolitotripsi, perkütan sistolitotripsi ya da açık sistolitotomi uygulanmakta olup seçilmiş vakalarda laparoskopik sistolitotomi de tercih edilebilir. Tedavi yöntemi belirlenirken taşın boyutu, hastanın yaşı ve komorbidite durumu, eş zamanlı üriner sistemde başka bir taş olması, mesane çıkım tıkanıklığı, geçirilmiş cerrahiler, cerrahın tecrübesi, mevcut ekipman gibi faktörler göz önünde tutulmalıdır. Minimal invaziv yöntemlerin kullanılması komplikasyon oranını azaltıp hastanede yatış süresini kısaltır. Transüretral sistolitotripside internal

üretrotomi ya da TUR-P gibi ek girişim yapılmayacaksa antikoagülan ve antiagreganların kesilmesine gerek yoktur, fakat perkütan sistolitotripsi ya da açık sistolitotomiden 3-7 gün önce, ilgili branşa danışılarak bu ilaçların kesilmesi ya da değiştirilmesi önerilmektedir.

2.2.1. Transüretral Sistolitotripsi

Erişkinde ve çocukta mesane taşı tedavisinde ilk tercih edilecek yöntemdir. Transüretral olarak nefroskop veya sistoskop ile mesaneye ulaşılır. Taş, fragmanlarına ayrılarak irrigasyon yardımıyla dışarıya alınır (Şekil 4). Nefroskop kullanılarak yapılan transüretral sistolitotripsinin, sistoskopla yapılan transüretral sistolitotripsiden veya perkütan sistolitotripsiden daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Bu teknikler arasında taşsızlık ve komplikasyonlar açısından herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Taş fragmantasyonu için mekanik, pnömotik, ultrasonik ya da lazer litotripsi yöntemleri başarıyla uygulanabilir. Taşın küçük olduğu durumlarda yıkama yardımıyla taş direkt olarak da çıkarılabilir. Devamlı bir irrigasyon sisteminin olması operasyon süresini kısaltır. İşlem sonrasında takılan üretral kateter cerrahın isteğine bağlı olarak 24 saate kadar tutulabilir. Hastalar çoğunlukla postoperatif 1. gün taburcu edilmektedir. Lokal anestezi ile yapılan sistolitotripsiler, işlem sonrası sonda takılmadan günübirlik olarak uygulanabilir.

Eşlik eden BPO ya da üretra darlığı gibi patolojilerde, sistolitotripsi öncesi ya da sonrasında TUR-P, HOLEP ya da internal üretrotomi gibi prosedürler yapılabilir. Hasta taburculuğu ve kateter süresi, yapılan ek girişimler de gözönünde bulundurularak planlanmalıdır. Kontinan diversiyonlu hastalarda, kontinansı sağlayan mekanizmanın zarar görmemesi için transüretral yöntem yerine perkütan veye açık yaklaşım tercih edilmektedir.



Şekil 4. Mesane taşının transüretral sistolitotripsi öncesi (sol) ve operasyon sırasındaki (sağ) endoskopik görüntüleri.

2.2.2. Perkütan Sistolitotripsi

Perkütan sistolitotripsi özellikle büyük taşlarda ve üretra darlığı riski daha yüksek olan genç, üretral rekonstrüksiyon geçirmiş ve spinal kord yaralanması olan hastalarda güvenle kullanılabilen bir yöntemdir. Açık sistolitotomiye göre hastanede yatış süresi daha kısa, kanama miktarı daha az ve üretral kateterizasyon süresi daha kısadır. Sistoskop ile yapılan transüretral sistolitotripsiye göre operasyon süresi daha kısadır. Mesane tümörü öyküsü olanlarda, pelvik radyoterapi uygulanan hastalarda, aktif üriner sistem enfeksiyonu durumunda önerilmemektedir.

Hasta supin pozisyona alınarak mesane 200-250 cc salin ile doldurulur. Yaklaşık 1 cm lik suprapubik insizyon yapılarak ultrason ve/veya skopi eşliğinde perkütan giriş iğnesiyle mesane anterior duvar, orta-alt hizasından giriş yapılır. İğneden idrar çıkışı izlendiğinde trakt amplatz ya da balon dilatatörler ile dilate edilir ve ardından akses kılıf mesaneye yerleştirilir. Nefroskop ile mesane içerisine girildikten sonra taş genellikle ultrasonik veya pnömotik litotriptörler kullanılarak fragmante edilip taş forsepsi veya basketle dışarı alınır. Taş analizi için örnek ayrıca alınabilir. Postoperatif olarak üretral kateter 1-3 gün tutulur. Mesanede mukozal harabiyet olduğu durumlarda suprapubik kateter takılması önerilmektedir.

2.2.3. Açık Sistolitotomi

Operasyon süresini uzatabilecek derecede multipl, çok büyük boyutta ve sert taşlarda, düşük kapasiteli mesane ve üretra darlığı gibi patolojilerde ve beraberinde açık operasyon gereken (prostatektomi, divertikülektomi vs) durumlarda tercih edilebilmektedir.

2.3. Komplikasyonlar ve Yönetimi

Transüretral sistolitotripsi peroperatif komplikasyon oranları %0 ile %25 arasında değişmekte olup bunların çoğunluğu minör komplikasyonlardır. Aynı seansta TUR-P yapılmışsa komplikasyon ihtimali artmaktadır.

İntraoperatif komplikasyonlar; mesane mukozasının mekanik tahribatı, mesane perforasyonu, hiponatremidir. Mesane mukozası tahribatları çoğunlukla kendiliğinden iyileşmektedir. Mesane perforasyonu %2'nin altında görülmektedir. Ameliyat sırasında irrigasyon sıvısı endoskoptan boşaltılamıyorsa, mesane yeterince dolmadığında ya da muayenede batın distandü ise perforasyondan şüphelenilmelidir. Ekstraperitoneal perforasyonlar genellikle üretral kateter takılıp konservatif olarak takip edilmektedirler. İntraperitoneal perforasyonlar, defekt küçükse ve peritonit ya da ileus tablosu yoksa üretral sonda ile konservatif olarak takip edilebilir, bunun haricindeki durumlarda defektin açık cerrahi onarımı gerekmektedir. En sık postoperatif komplikasyonlar üriner sistem enfeksiyonları (%11), ateş (%9), hipponatremi (%2) ve hematüridir. İdrar yolu enfeksiyonu; ateş, dizüri, lökositoz, pyüri veya idrar kültüründe üreme ile saptanır. Uygun idrar drenajı, antibiyotik ve hidrasyon sıklıkla yeterli olmaktadır. Hematüri genellikle kendini sınırlayan bir komplikasyondur. Kateterin uzun tutulması, gereğinde mesane irrigasyonu ve kan transfüzyonu yapılarak takip

edilmektedir. Hiponatremi, özellikle ek olarak TUR-P yapılan hastalarda yaşanabilen nadir bir komplikasyondur. Genel durum bozukluğu, bulantı, kusma, yorgunluk, baş ağrısı, bilinç değişiklikleri, hatta konvülziyonlar görülüp kanda sodyum değerleri bakılarak tanı doğrulanabilir. Sıklıkla serum fizyolojik ile, nörolojik semptom varlığında ise hipertonik %3'lük NaCl solüsyonuyla tedavi edilebilir. Transüretral sistolitotripsi yapılan hastalarda uzun dönemde üretral striktür gelişebilme ihtimali vardır. Bu durumda perkütan sistolitotripsi tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Yallappa S, Amer T, Jones P et al. Natural History of Conservatively Managed Ureteral Stones: Analysis of 6600 Patients. J Endourol. 2018;32(5):371–9.
2. Türk C, Knoll T, Seitz C et al. Medical Expulsive Therapy for Ureterolithiasis: The EAU Recommendations in 2016. Eur Urol. 2017;71(4):504–7.
3. Skolarikos A, Laguna MP, Alivizatos G, Kural AR, De La Rosette JJMCH. The role for active monitoring in urinary stones: A systematic review. J Endourol. 2010;24(6):923–30.
4. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, Knoll T. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. Eur Urol. 2016 Mar;69(3):475-82
5. Arthur D. Smith MD., Glenn M., et al. Smith's Textbook of Endourology, Fourth Edition.2019. p.542-548.
6. Chugh S, Pietropaolo A, Montanari E, Sarica K, Somani BK. Predictors of Urinary Infections and Urosepsis After Ureteroscopy for Stone Disease: a Systematic Review from EAU Section of Urolithiasis (EULIS). Curr Urol Rep. 2020 Mar 24;21(4):16."
7. Chew, B.H., et al. A Single Dose of Intraoperative Antibiotics Is Sufficient to Prevent Urinary Tract Infection During Ureteroscopy. J Endourol, 2016. 30: 63.
8. Committee on Standards and Practice Parameters. Apfelbaum J.L., Connis R.T., Nickinovich D.G. et al. Practice advisory for preanesthesia evaluation: an updated report by the American society of Anesthesiologists task force on preanesthesia evaluation. Anesthesiology. 2012;116:522.
9. Ghani KR, Sammon JD, Karakiewicz PI, et al. Trends in surgery for upper urinary tract calculi in the USA using the Nationwide Inpatient Sample: 1999-2009. BJU Int. 2013;112(2):224–30.
10. Sharaf A, Amer T, Somani BK, Aboumarzouk OM. Ureteroscopy in Patients with Bleeding Diatheses, Anticoagulated, and on Anti-Platelet Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. J Endourol. 2017;31(12):1217–25.
11. Cohen J, Cohen S, Grasso M. Ureteropyeloscopic treatment of large, complex intrarenal and proximal ureteral calculi. BJU Int. 2013;111(3 B):1–5.
12. Hyams ES, Monga M, Pearle MS, et al. A Prospective, Multi-Institutional Study of Flexible Ureteroscopy for Proximal Ureteral Stones Smaller than 2 cm. J Urol [Internet]. 2015;193(1):165–9.
13. Jessen JP, Breda A, Brehmer M, et al. International Collaboration in Endourology: Multicenter Evaluation of Prestenting for Ureterorenoscopy. J Endourol. 2016;30(3):268–73.
14. Kuntz NJ, Neisius A, Tsivian M, et al. Balloon Dilation of the Ureter: A Contemporary Review of Outcomes and Complications. J Urol [Internet]. 2015;194(2):413–7.
15. Garg S, Mandal AK, Singh SK, et al. Ureteroscopic laser lithotripsy versus ballistic lithotripsy for treatment of ureteric stones: A prospective comparative study. Urol Int. 2009;82(3):341–5.
16. Chew BH, Brotherhood HL, Sur RL. et al. Natural History, Complications and Re-Intervention Rates of Asymptomatic Residual Stone Fragments after Ureteroscopy: a Report from the EDGE Research Consortium. J Urol. 2016 Apr;195(4 Pt 1):982-6.
17. Moon TD. Editorial: Ureteral stenting - An obsolete procedure? J Urol. 2002;167(5):1984.
18. Kourambas J, Aslan P, Teh CL, Mathias BJ, Preminger GM. Role of stone analysis in metabolic evaluation and medical treatment of nephrolithiasis. J Endourol. 2001;15(2):181–6.
19. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Colin Buck A, Gallucci M, et al. 2007 Guideline for the Management of Ureteral Calculi. Eur Urol. 2007;52(6):1610–31.
20. Geavlete P, Georgescu D, Niţă G, Mirciulescu V, Cauni V. Complications of 2735 retrograde semirigid ureteroscopy procedures: A single-center experience. J Endourol. 2006;20(3):179–85.
21. Adiyat KT, Meuleners R, Monga M. Selective Postoperative Imaging After Ureteroscopy. Urology [Internet]. 2009;73(3):490–3
22. Wang CJ, Huang SW, Chang CH. Effects of specific α-1A/1D blocker on lower urinary tract symptoms due to double-J stent: A prospectively randomized study. Urol Res. 2009;37(3):147–52.
23. Lamb AD, Vowler SL, Johnston R, Dunn N, Wiseman OJ. Meta-analysis showing the beneficial effect

of α-blockers on ureteric stent discomfort. BJU Int. 2011;108(11):1894–902.
24. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
25. Istanbulluoglu MO, Goren MR, Cicek T, Ozturk B, Ozkardes H. An alternative treatment for high-burden ureteral stones: Percutaneous antegrade ureteroscopy. Urol Res. 2011;39(5):389–92.
26. Zelhof B, McIntyre IG, Fowler SM, Napier-Hemy RD, Burke DM, Grey BR. Nephrectomy for benign disease in the UK: Results from the British Association of Urological Surgeons nephrectomy database. BJU Int. 2016;117(1):138–44.
27. Thakur APS, Sharma V, Ramasamy V, Choudhary A, Patel P, Singh S, et al. Management of ureteric stone in pregnancy: a review. African J Urol [Internet]. 2020;26(1).
28. Donaldson JF, Ruhayel Y, Skolarikos A, et al. Treatment of Bladder Stones in Adults and Children: A Systematic Review and Meta-analysis on Behalf of the European Association of Urology Urolithiasis Guideline Panel(Figure presented.). Eur Urol. 2019;76(3):352–67.
29. Philippou P, Volanis D, Kariotis I, Serafetinidis E, Delakas D. Prospective comparative study of endoscopic management of bladder lithiasis: Is prostate surgery a necessary adjunct? Urology. 2011;78(1):43–7.
30. Bakin S, Hing EY, Inn FX, Annuar ZM. Accuracy of ultrasound versus computed tomography urogram in detecting urinary tract calculi. Med J Malaysia. 2015;70(4):238–42.
31. Kara C, Resorlu B, Cicekbilek I, Unsal A. Transurethral Cystolithotripsy With Holmium Laser Under Local Anesthesia in Selected Patients. Urology. 2009;74(5):1000–3.
32. Liu G, Deng Y, Zhang S, et al. Minimally invasive percutaneous suprapubic cystolithotripsy: an effective treatment for bladder stones with urethral strictures. Int J Clin Exp Med. 2016;9(10):19907–12.
33. Donaldson, J.F., et al. Treatment of Bladder Stones in Adults and Children: A Systematic Review and Meta-analysis on Behalf of the European Association of Urology Urolithiasis Guideline Panel. Eur Urol, 2019. 76: 352.
34. Tugcu V, Polat H, Ozbay B, Gurbuz N, Eren GA, Tasci AI. Percutaneous versus transurethral cystolithotripsy. J Endourol. 2009;23(2):237–41.
35. Guo RQ, Yu W, Meng Y Sen, et al. Correlation of benign prostatic obstruction-related complications with clinical outcomes in patients after transurethral resection of the prostate. Kaohsiung J Med Sci. 2017;33(3):144–51.
36. Zhao CB, Li JC, Yuan PQ, Hong YQ, Lu B, Zhao SC. [A meta-analysis of holmium laser enucleation of the prostate for benign prostatic hyperplasia]. Zhonghua Nan Ke Xue. 2011 Dec;17(12):1112-20. Chinese. PMID: 22235682.
37. Surer I, Ferrer FA, Baker LA, Gearhart JP. Continent urinary diversion and the exstrophy-epispadias complex. J Urol. 2003;169(3):1102–5.
38. Javanmard B, Karkan MF, Razzaghi MR, Ghiasy S, Ranjbar A, Rahavian A. Surgical management of vesical stones in children: A comparison between open cystolithotomy, percutaneous cystolithotomy and transurethral cystolithotripsy with holmium-YAG laser. J Lasers Med Sci. 2018;9(3):183–7.
39. Geavlete PA, Georgescu D, Alexandrescu E, Mulţescu R, Stănescu F, Geavlete B. Chapter 5 - Endoscopic Approach to Bladder Stones. In: Geavlete PABT-ED and T in UBP, editor. San Diego: Academic Press; 2016. p. 205–37.
40. Bhatia V, Biyani CS. Vesical lithiasis: open surgery versus cystolithotripsy versus extracorporeal shock wave therapy. J Urol. 1994 Mar;151(3):660-2. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35041-3. PMID: 8308976.
41. Asci R, Aybek Z, Sarikaya S, Büyükalpelli R, Yilmaz AF. The management of vesical calculi with combined optical mechanical cystolithotripsy and transurethral prostatectomy: Is it safe and effective? BJU Int. 1999;84(1):32–6.
42. Türk C, Donaldson J, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Skolarikos A, et al. EAU Guidelines on Bladder Stones. Eur Assoc Urol 2020. 2020;321–7.

Ürolojik Temel Endoskopi: Sistoüretroskopi ve Üreterorenoskopi

Fatih SANDIKÇI, Hasan Nedim Göksel GÖKTUĞ

78 Bölüm

GİRİŞ

Endoskopik alet ve tekniklerin gelişimi, cerrahinin birçok alanını etkilemiş, üroloji bu alanlar içinde en çok etkilenen alan olmuştur. İlk sistoskopun piyasaya çıkmasıyla başlayan endoskopi çağında; üriner sistemin endoskopik cerrahisi, üroloji pratiğimizin önemli bir kısmını oluşturmaktadır.

Endoskopiyi hem tanı, hem de tedavi amacıyla kullanmaktayız. Üretral darlık, prostat hiperplazisi, mesane patolojileri, üriner sistem taş hastalıkları, üriner sistemin onkolojik hastalıkları gibi birçok durumda endoskopinin yeri çok önemlidir. Üro-onkolojik vakalar, taş cerrahisi, prostat cerrahisi, endoskopik prosedürlerle evrimleşmişlerdir. Endoskopik girişimler, cerrahi tecrübenin yanında teknolojik ekipmana da bağlıdır. Teknolojik gelişimler ve tecrübenin artmasıyla, endoskopinin üroloji alanında kullanımı oldukça artmıştır. Bu kitap bölümünde, endoskopinin temelini oluşturan sistoüretroskopi ve üreterorenoskopi uygulamalarının; uygulanma prensipleri, endikasyonları, ekipmanları güncel haliyle anlatılacaktır.

ENDOSKOPİNİN TARİHÇESİ

1806'da Phillip Bozzini, insan vücudunun içini gösteren Lichtleiter adındaki ilk aleti icat etti. Bu cihaz mum ve açılı aynalar ile ilk olarak farenksi görüntülemek için kullanıldı. Sonrasında üretranın görüntülenmesi içinde hızlıca güncellendi. 1878'de Maximilian Carl, Friedrich Nitze ve Joseph Leiter tarafından çalışan ilk sistoskop geliştirildi [1]. 1889'da Boisseau du Rocher tarafından eş zamanlı görüntüleme, enstrümentasyon ve irrigasyona izin veren çift kılıf icat edildi. Prizmaların lens olarak kullanımıyla beraber 1926'da Stern tarafından ilk rezektoskop tanıtıldı. 1931'de McCarthy tarafından modifiye edilen Stern-McCarth rezektoskopu ilk modern rezektoskop olarak bilinmektedir [2].

Fleksibl aletler ilk olarak 1881 yılında Mikulicz tarafından geliştirildi. İlk semifleksibl sistoskopi işlemi 1936'da Wolf ve Schindler tarafından geliştirilen alet kullanılarak yapıldı. Fiber optik sistemler, distal sensörler, üç çipli sistemler, dar bant teknolojisi gibi ileri teknolojik gelişmelerle bugü-

ne ulaşan endoskopi, sürekli yenilenen teknoloji ile her zaman üroloji alanının önemli bir parçası olmaya devam edecektir [2].

ALT ÜRİNER SİSTEMİN ENDOSKOPİSİ

1. Sistoüretroskopi:

Sistoüretroskopi, üroloji pratiğinde en sık uygulanan prosedürdür. Bu işlem için en azından irrigasyon, ışık kaynağı ve endoskop gereklidir. Sistoüreteroskop ile, anterior ve posterior üretra, üretral sfinkter, prostat, mesane ve üreter orifislerinin endoskopik olarak görüntülenmesi sağlanır [1]. Sistoüretroskopi basit bir ofis prosedüründen, ameliyathane prosedürüne ilerleyebilen tanısal ya da terapötik işlemlerden oluşmaktadır. Esnek veya sert sistoskoplar ve çeşitli çalışma aparatlarını içermektedir.

Sistoüretroskopi ekipmanları:

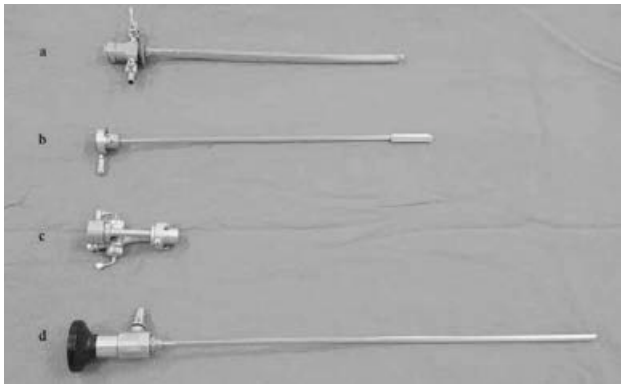
Sistoskoplar, rijit ya da esnek (fleksibl, bükülebilir) olarak çeşitli boyutlarda üretilmektedirler. Sistoskopun dış çap boyutları, French (Fr) ölçü birimine göre belirtilmektedir. Fransız enstrüman tasarımcısı Joseph-Frédéric-Benoît Charrière (1803 - 1876) tarafından tasarlanan 1-Fr, milimetrenin 1/3'ü kadardır [3]. Pediatrik sistoskoplar 8-12 Fr dış çap boyutlarına sahipken, erişkin sistoskoplar 16-25 Fr boyutlarındadır.

Rijit sistoskoplar, esnek endoskoplardan farklı olarak gelişmiş optik netlik sağlayan Hopkins çubuk lens optik sistemlerini kullanırlar. Daha geniş çalışma kanalları, daha fazla irrigasyon akışı ile daha iyi görüntü ve farklı aletlerin daha rahat kullanılabilmesi ile daha efektif şartlar sağlarlar [3].

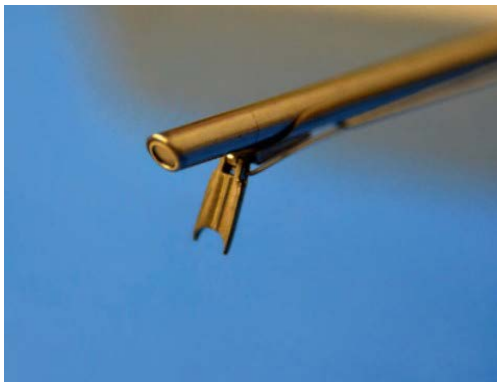
Esnek sistoskop, daha küçük boyutludur. Muayenehane şartlarında da rahatlıkla kullanılabilir. Hasta konforu açısından rijit sistoskoplara nazaran daha avantajlıdır. Üretradan mesaneye geçişi için litotomi pozisyonu sartı yoktur. Sırt üstü pozisyonda iken de rahatlıkla ilerletilebilir. Esnek sistoskopun ucunun hareket ettirilmesi, mesanenin daha rahat incelenmesini sağlar. Mesanenin tam anlamıyla incelenmesi için, sert sistoskoplarda farklı açılı lensler kullanmak gerekir.

Rijid sistoüretroskopi:

Rijit sistoskop; optik lens, köprü, kılıf ve obturator parçalarından oluşmaktadır (Resim-1) [4].



Resim 1. a) Kılıf, **b)** Obturator, **c)** Köprü, **d)** Optik lens (kaynak-Güncel Üroloji 2.baskı-66.bölümden alınmıştır.)



Resim 2. Albarran köprüsü. [3]

Parçalar üretici firmalara göre farklılık gösterebilir. Obturator, kılıf içerisine yerleştirilerek endoskopun ucu künt bir hal alır. Köprü parçasıyla optik lens kılıfa tespit edilir ve kanallar vasıtasıyla, kullanılacak enstrümanlar içeriye yönlendirilir. Tanı amaçlı kullanılacak köprülerin kanalları yokken, tedavi amaçlı kullanım için tasarlanan köprülerde 1 veya 2 çalışma kanalı vardır. Yüksek mesane boynu, büyük medyan loblu prostat veya üreteroneosistostomisi olan hastalar için Albarran köprüsü (Resim-2) kullanılması gerekebilir. Bu köprü üreteral orifislere daha kolay ulaşmak için, çalışma kanalından ilerletilen teli ya da kateteri saptıran bir kol içermektedir.

Operasyon için kullanılan irrigasyon sıvısı, kılıf üzerindeki kanallar yardımıyla içeriye iletilir. Kanal çapları ve sistoskop boyutu kılıf üzerinde belirtilmektedir. Daha küçük sistoskoplar (15 ve 17 Fr) tanısal sistoskopi için idealdir. Tedavi edici prosedürler için daha gelişmiş irrigasyon ve daha büyük çalışma kanalları ihtiyacı nedeniyle büyük sistoskoplar gereklidir. Piyasada birçok markanın çeşitli boyutlarda rijit sistoüretroskopları mevcuttur. Bu aletler farklı çaplarda ve sayılarda çalışma kanallarına sahiptirler (Tablo-1) [3].

Optik lenslerin uç açıları 0 ila 120 derece aralığında değişebilir. Ancak standart bir sistoüretroskopi işlemi için 30 ve 70 derecelik optik lensler yeterli olmaktadır. Hatta uygun manipülasyonlar ile 30 derece optik lenste kullanılabilir. Anatomik bölgeye göre kullanılacak optik lens derecesi farklılık gösterir. Üretra için 0 veya 12 derecelik bir lens uygunken, tedavi edici işlemler için 25-30 derecelik optik lensler kullanılmaktadır. Bu optikler ile mesanenin trigon, kubbe, arka ve yan duvarları oldukça iyi şekilde görülebilir. Mesanenin ön ve alt yan duvarlarını, kubbesini ve boynunu detaylıca incelemek için 70 veya 120 derecelik bir optik lens gerekebilir.

Fleksibl Sistoüretroskopi:

Fleksibl sistoüretroskopların çapları 16 ile 17 Fr arasında değişir. Fiber optik teknolojisiyle üretilmiş ve üzerindeki kontrol aparatı ile sistoskopun ucunun fleksiyon ve defleksiyonuna izin veren fleksibl yapıdadır. Fleksiyon ve defleksiyon hareketleri 120-210 derece aralığındadır. Modeller endoskopik ucun sapma açısı, görüş yönü, görüş alanı, çalışma kanalı boyutu, optik açısından farklılıklar gösterir (Resim-3).

Daha kısıtlı çalışma kanalları olması, kullanım süresine bağlı olarak optik liflerde kırılmalar ile daha az dayanıklı olmaları ve daha uzun öğrenme eğrisine sahip olması dezavantajlarıdır. Fleksibl yapısı ve supin pozisyonda da kullanılabilmesi, anestezi gerektirmeden ofis ortamında da uygulanabilmesi avantajlarıdır ve bu avantajlar kullanımının da artmasına neden olmuştur.

Tablo 1. Piyasadaki bazı erişkin rijit sistoüretroskoplar ve özelliklerine aşağıdaki tablodan ulaşabilirsiniz

Erişkin Rijit Sistoüret-roskoplar	Karl Storz	Olympus	Gyrus/Acmı	Wolf
Lensler	0,12,30,70,120 derece	0,12,30,70,110 derece	0,12,30,70,110 derece	0,12,30,70 derece
	Çap: 4 mm	Çap: 4 mm	Çap: 4 mm	Çap: 4 mm
	Uzunluk: 30 cm	Uzunluk: 28 cm	Uzunluk: 28 cm	Uzunluk: 30 cm
Köprüler	**Teleskopik**	**Teleskopik**	**Teleskopik**	**Teleskopik**
	Diagnostik	Diagnostik	Diagnostik	Diagnostik
	Tek ve Çift kanal	Tek ve Çift kanal	Tek ve Çift kanal	Tek ve Çift kanal
	Defleksiyon yapıcı (Albarran)	**Defleksiyon yapıcı (Albarran)**	**Defleksiyon yapıcı (Albarran)**	**Defleksiyon yapıcı (Albarran)**
	Tek ve çift kanal	Tek ve çift kanal	Tek ve çift kanal	Tek ve çift kanal
Kılıf/Çalışma Kanalları		15 Fr-köprü yok		16 Fr-köprü yok tek köprü-5 Fr
	17 Fr-tek köprü-5 Fr çift köprü-5 Fr x2	17 Fr-köprü yok	17 Fr-tek köprü-5 Fr çift köprü-4 Fr x2	17.5 Fr-tek köprü-5 Fr çift köprü-4 Fr x2
	19 Fr-tek köprü-6 Fr çift köprü-5 Fr x2	19.8 Fr-tek köprü-6 Fr çift köprü-5 Fr,6Fr		19.5 Fr-tek köprü-7 Fr çift köprü-5 Fr x2
	20 Fr-tek köprü-7 Fr çift köprü-6 Fr x2	21 Fr-tek köprü-8 Fr çift köprü-6 Fr,7Fr	21 Fr-tek köprü-9 Fr çift köprü-6 Fr x2	21 Fr-tek köprü-10 Fr çift köprü-6Fr x2
	22 Fr-tek köprü-10 Fr çift köprü-7 Fr x2	22.5 Fr-tek köprü-10 Fr çift köprü-8 Fr x2	23 Fr-tek köprü-10 Fr çift köprü-8 Fr x2	22.5 Fr-tek köprü-12 Fr çift köprü-7 Fr x2
	25 Fr-tek köprü-12 Fr çift köprü-8 Fr x2	25 Fr-tek köprü-12 Fr çift köprü-8 Fr x2	25 Fr-tek köprü-12 Fr çift köprü-8 Fr x2	25 Fr-tek köprü-15 Fr

Kaynak: [3]

Fleksibl sistoüretroskoplar, fiber-optik ve dijital modellere sahiptir. Teknolojik gelişmelere paralel olarak, dijital sistoskopların gelişmesi hızlanmıştır. Endoskopun ucundaki görüntü işlemcisi, ışığı elektrik sinyaline dönüştürerek, görüntüyü direkt olarak ekrana yansıtır. Dijital sistemler sağladıkları yüksek optik çözünürlük, kontrast ve renk ayrımı gibi avantajları nedeniyle fiber optik sistemlere üstünlük sağlamışlardır. Odaklanma ve beyaz-denge ayarı gerektirmezler. Dijital modellerde, yüksek (1920 × 1080 piksel) ve standart (720 × 480 piksel) çözünürlüklü modeller mevcuttur. Fiber optik, standart çözünürlüklü ve yüksek çözünürlüklü modellerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, yüksek çözünürlüklü modellerin önemli ölçüde daha yüksek çözünürlüğe ve alan de-



Resim 3. Fleksibl Sistoüretroskop (Artvin Hopa Devlet Hastanesi Ameliyathane Ekipmanı Güncel Görselidir.)

rinliğine sahip olduğu görülmüştür. Yüksek çözünürlüklü dijital modelin çözünürlüğünün, standart modelden beş kat daha büyük ve %37 daha büyük bir görüntü alanına sahip olduğu raporlanmıştır [5]. Aydınlatma açısından fiber optik modeller daha iyi bulunmuş, renk gösterimi dijital modellerde biraz daha iyi olarak değerlendirilmiştir. Üç model arasında kontrast değerlendirmesi açısından fark bulunmamıştır.

IŞIK KAYNAKLARI

Optik lense, zenon veya halojen ışık kaynaklarından elde edilen soğuk ışık, fiber optik bir kablo ile bağlanır ve bu şekilde endoskopa aktarılır. Sistoskopi sırasında sıklıkla beyaz ışık kullanılır. Ancak beyaz ışık kullanımının bazı dezavantajları vardır. Bazı maling oluşumların ve özellikle karsinoma in situ (CIS) lezyonların gözden kaçmasına neden olabilir. Bu dezavantajı önlemek amacıyla dar bant görüntüleme ve floresan gibi ışık kaynakları geliştirilmiştir.

Dar bant görüntüleme (DBG) için ek bir boya kullanımı yoktur. Normal üroteliyum ile hipervasküler kanser dokuları arasındaki kontrast arttırıcı optik görüntüleme tekniğidir. Orta dalga boylarında, mavi (415nm) ve yeşil (540nm) ışıklar ile doku görseli sağlandığında, vasküler yapılar kahverengi veya yeşil renkte görülür. Mukoza ise pembe veya beyaz renkte görünmektedir. Bu dalga boyları, hemoglobin tarafından güçlü bir şekilde emilir ve ürotelyal kılcal damarların, küçük papiller lezyonların ve in-situ karsinomaların görünürlüğünü arttırır. 1022 hastayı içeren 8 çalışmanın meta-analizi, dar bant görüntülemenin karsinoma in situ dahil olmak üzere invaziv olmayan lezyonların tespit doğruluğunu iyileştirdiğini bulmuştur (Zheng ve ark., 2012). Bu sonuçlar, kas invaziv olmayan mesane kanserlerini saptamak için dar bant görüntülemenin beyaz ışık sistoskopisinden üstün olduğunu gösteren randomize çok merkezli bir çalışma tarafından desteklenmiştir. Görüntü kalitesini arttırmak için Stroz tarafından, Storz Professional Image Enchancement System (SPIES)® (Karl Storz, Tuttlingen, Almanya) geliştirilmiştir. Dijital sistoskopi sistemleriyle birlikte kullanılan bu sistem, operasyon sırasındaki ve sonrasındaki görüntülerle entegrasyon sağlayarak lezyonların saptanmasını kolaylaştırır. DBG ve SPIES'i karşılaştıran çalışmalarda tümör saptama oranları benzer olarak bulunmuştur. Bu sistemlerin yanında teknolojik gelişmelerin ışığında yeni sistemlerde geliştirilmeye devam etmektedir. Raman spektroskopi, konfokal lazer endomikroskopi, multiphoton mikroskopi sistemleride,

mesane tümörü tanı ve derecelendirmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak henüz yeterli sayıda kontrollü çalışma ile desteklenmemişlerdir.

Fotodinamik tanı (FDT), floresan sistoskopi veya mavi ışık sistoskopisi olarak bilinmektedir. Hastaya verilen floresan molekülü sonrası kullanılan özel ışık ve filtre donanımı eşliğinde dokular gözlenir. Normal ve normal olmayan dokular için farklı oranlarda tutuluma sahip olan floresan molekülü ile normal olmayan dokular ayırt edilmeye çalışılır. Bu işlem için sıklıkla ekzojen floresan molekülü kullanılır. 5-aminolevulinikasit (5-ALA) veya esteri olan hekzaminolevulinat (HAL) bu floresan moleküleridir. İşlem sırasında, 5-ALA veya HAL içeren bir çözelti mesane içerisine verilir ve mavi ışık (380-450 nm) eşliğinde sistoskopi yapılır. Bu moleküller, neoplastik hücrelerde porfirine dönüşerek birikir. Porfirin mavi ışık ile kırmızı refle verir ve neoplastik hücrelerin tespitini sağlar. Beyaz ışık sistoskopisiyle karşılaştırıldığında, FDT ile daha yüksek duyarlılıkta kanser tespiti sağlandığı gösterilmiştir. İnflamasyon, yakın zamanlı transüretral rezeksiyon ve BCG instilasyonu gibi durumlardan etkilenmesi nedeniyle FDT'nin özgüllüğü düşüktür.

SİSTOÜRETROSKOPİ ENDİKASYONLARI

Sistoüretroskopi, ürolojide en yaygın kullanılan prosedürdür. Hem muayenehanede hem de ameliyathanede rutin olarak uygulanan sistoüretroskopi, üretra ve mesanenin doğrudan görüntülenmesini sağlar. Sistoüretoskopi en sık olarak makroskopik ve mikroskobik hematüri için kullanılmakla beraber; üretra darlıkları, prostat pasajı, mesane taşları ve tümörleri, mesanenin inflamatuar hastalıkları gibi alt üriner sistem hastalıklarının değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Çoğu işlem tanı amaçlıdır ancak tedavi edici prosedürler içinde sistoüreteroskopiyi kullanabiliriz. Görüntülemenin yanında sitolojik ve histopatolojik değerlendirmeler için örnek alınmasına da olanak sağlar. Üst üriner sisteme ait üreteral stent çekilmesi, takılması, üreteral kateter yardımıyla kontrast madde enjeksiyonu ile retrograd pyelografi, üst üriner sistemden üreter kateteri vasıtasıyla sitolojik inceleme için idrar örneği alınması gibi üst üriner sisteme ait işlemlerde sistoüretroskopi yardımıyla uygulanabilir. Ayaktan başvuran poliklinik hastaları için kullanım endikasyonlarına aşağıdaki Tablo-2'den ulaşabilirsiniz.

Tablo 2. Sistoüretroskopi Endikasyonları

Hematüri
- Makroskobik
- Mikroskobik
Maling durumlar
- Üretral Kanserler
- Mesane Kanserleri
- Atipik Sitoloji
- Üst Üriner Sistem Transisyonel Hücreli Karsinom Takibi
Alt Üriner Sistem Semptomları
- Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu
- Obstrüktif işeme semptomları
- İrritatif işeme semptomları
- Üriner inkontinans
- Kronik pelvik ağrı sendromu
- Üretral Darlık Hastalığı
Diğer endikasyonlar
- Travma
- Yabancı cisimlerin çıkarılması
- Mesane taşları
- Hematospermi
- Obstrüktif Azospermi

SİSTOÜRETROSKOPİ ÖNCESİ HASTA HAZIRLIĞI VE UYGULAMA TEKNİĞİ

Sistoskopik prosedür öncesinde hastadan bilgilendirilmiş onam alınmalıdır. İşlem öncesi hastanın güvenliği açısından üriner sistem enfeksiyonu dışlanmalıdır. Bu nedenle idrar tetkikinin doğal, idrar kültürünün temiz olduğu teyit edilmelidir. Mevcut bir enfeksiyon, mekanik manipülasyon ve mesane distansiyonuyla daha fazla agreve olur ve hayati tehlike oluşturabilir. Hem AUA (Amerikan Üroloji Derneği) hem de EAU (Avrupa Üroloji Derneği) yayınladıkları kılavuzlarda, hastayla ilgili risk faktörlerinin yokluğunda rutin tanısal sistoskopi için antimikrobiyal profilaksi önermemektedir. Enfeksiyon açısından risk faktörü varlığı, işlem süresinin uzun olması veya ek manipülasyon durumunda 24 saati geçmeyecek şekilde profilaktik antibiyotik verilmesi önerilmektedir. Profilaksi için florokinolon gurubu ya da trimetoprim-sulfometoksazol grubu antibiyotiklerden birisi kullanılabilir. AUA, transüretral rezeksiyon gibi tedavi edici işlemler için, 32 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizine dayalı olarak, 24 saaten az süreli profilaksi önermektedir [6].

Rijit sistoskopi için supin litotomi pozsiyonu, fleksibl sistoskopi için supin ve supin litotomi pozisyonlarına alınan hastalara uygun boyama ve örtünme sonrası sistoüretroskopi işlemi uygulanabilir. İşlem öncesi cilt boyama işlemi, antiseptik bir ajanla yapılır. Bu ürünler genellikle su veya alkol bazlı solüsyonlardır ve iyodofor ya da klorheksidin glukonat içerir. Hem klorheksidin glukonat, hem de alkol bazlı solüsyonlar mukoza zarlarına zarar verebilirler, bu nedenle kullanımı önerilmez. Betadine içeren sulu bazlı solüsyonlar tüm ciltler için uygun ve güvenlidir. Genellikle, lokal anestezi altında yapılan sistoüretroskopi işlemi için lubrikan özellikte suda çözünebilen anestezik jel kullanılır. İntraüretral yol ile uygulanır. Anestezik maddenin temas süresi arttırılarak etkinlik süresi arttırılmaya çalışılır. Erkek hastalarda intraüretral uygulama sonrası üretral mea bir süre penis sıkılarak kapatılmaya çalışılır. Penis klempi de kullanılabilmektedir. Intraüretral lokal anestezik maddenin etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, rijit sistoskopi uygulanan erkek hastalarda ağrının azaldığı ancak kadın hastalarda ve fleksibl sistoskopi uygulanan hastalarda etkili olmadığı bulunmuştur. Aaronson ve ark.'nın yapmış oldukları 411 hastayı kapsayan dört randomize çalışmanın bir meta-analizinde, lidokain jeli alan hastaların işlem sırasında orta ila şiddetli ağrı yaşama olasılığının 1,7 kat daha az olduğu bulunmuştur [7]. Erkek hastalarda pelvik kasların gevşetilmesi, membranöz ve prostatik üretradan geçiş sırasında ağrının daha az olmasını sağlar. Yapılacak işlem öncesinde hastanın bilgilendirilmesi ve anksiyetesinin azalması da önemlidir. Prosedürün izlenmesine izin verilen hastalarda görsel analog ağrı skalasında önemli ölçüde daha az ağrı izlenmiştir [8]. Yapılacak işlem için gerekli en küçük çaplı endoskopun kullanılması genitoüriner travma riskini azaltmaktadır. Sistoüretroskop yerleştirilmeden önce, dış genital bölge kutanöz lezyonlar ve anatomik anormallikler açısından incelenmelidir. Mea darlığı, bol lubrikan jel kullanılarak sıralı metal dilatatörlerle giderilebilir. Dilatasyon, kullanılacak endoskop boyutu-

nun en az 2 Fr daha büyüğü olacak şekilde yapılmadır. Uzun üretra nedeniyle erkeklerde sistoüretroskopi işlemi doğrudan görüş altında yapılmalı, üretrayı görerek mesaneye ulaşılmalıdır. Kadın hastalarda kısa üretra nedeniyle kılıf ve obturator ile künt olarak mesaneye ulaşılabilir.

Rijit sistoüretroskop ile ilerlemek için, penis cerrahın baskın olmayan elinin beş parmağıyla kavranır. Sistoskopun ucu meadan ilerletildikten sonra irrigasyon eşliğinde üretra genişler ve net bir görüş sağlanarak üretrada ilerlenir. İrrigasyon sıvısı yardımıyla artan hidrostatik basıncın, işlemin tolere edilebilirliğine etkisini değerlendiren bir çalışmada, manuel kompresyonla analog ağrı skalasında artış izlenmiştir [9]. Penis glanstan tutulur, karın duvarına göre 90 derecede olacak şekilde gerilir. Penis gerginliği ile üretra düzeltilir. Fossa navikularis, penil ve bulbar üretra bu şekilde rahatça geçilir. Fleksibl sistoskopda ise glans üçüncü ve dördüncü parmaklar arasında gerdirilir, diğer parmaklar ile endoskopun girişine kılavuzluk sağlanır. Üretradan anteriora ilerlerken; sistoskop ile proksimal, bulber, membranöz üretra ve sonrasında prostatik üretraya ulaşılır. Membranöz üretranın kontraksiyonları gözlenir. Prostatik üretrada verumontanum gözlenir. Prosedürün en az rahat olan kısmı, membranöz üretradan sistoskopun geçişi sırasındadır. Yapılacak tedavi edici müdahaleler için verumontanum, sfinkter hasarının engellenmesi için sınır olarak kabul edilir. Prostatik üretranın uzunluğu ölçülür ve prostatik dokunun pasajı ne kadar kapattığı değerlendirilir. Mesane boynu yüksekliğinde mesaneye geçiş için anterior yönde ek yönlendirme yapmak gerekir. Mesane incelemesi sistematik olarak yapılmadır. Tüm bulgular kaydedilmelidir. Mesanenin ilk değerlendirmesi için 30 derece optik lens kullanılır. Mesane boynunu geçtikten sonra trigon bölümü ve interüreterik bant izlenir. İnterüreterik bantı sağ ve sol yönlerde takip ettiğimizde sağ ve sol orifisleri görebiliriz. Üreter orifislerinin lokalizasyonlarını ve sayılarını dikkatli değerlendirmeliyiz. Aynı yönde birden fazla yerleşimli orifis varlığında çoklu toplayıcı sisteme sahip üriner sistemler için ileri tetkik ve değerlendirme gereklidir. Sonrasında taban ve posterior duvar değerlendirilmelidir. Kubbe, anterior duvar ve lateral duvarlar 30 derece lensin manipülasyonu ile ya da 70 derece lens ile değerlendirilir. Kubbe ve ön duvar değerlendirmesi en iyi 70 derece optik lens ile yapılır. Yarı dolu mesane ve suprapubik bası uygulanarak inceleme sağlanır. Sitolojik inceleme planlanıyorsa, mesane yıkama sıvısının ilk boşaltılan idrardan olmamasına dikkat etmeliyiz. Kadın hastalardaki sistoskopide mesaneden çıkış sırasında üretroskopide yapılabilir.

ÜST ÜRİNER SİSTEM ENDOSKOPİSİ:

Üreterorenoskopi:

Tanısal ve terapötik müdahaleler için geliştirilmiş, üst üriner sistem için anahtar role sahip bir araçtır. 1912 yılında posterio-üretral valvi olan pediatrik hastada, Hugh Hampton Young tarafından, dilate üretere rijit sistoskop ile girilerek görüntü sağlanmıştır [10]. 1964 yılında fiberoskop ile üreterde taş gözlenmiştir. Çalışma kanallarının eklenmesi sonrası, tanı durumundan tedavi edici özelliğe kavuşmuştur. 1980 yılında, Karl Storz ilk

rijit üreteroskopu tanıttı. 12 Fr boyutunda, çift çalışma kanalına sahip, 50 cm uzunlukta idi. 1980'lerde Olympus, renal pelvis ve kalikslere rahat ulaşılabilmesi için, pediatrik bronkoskopu fleksible üreteroskopa uyarladı. 1989'lara kadar, 2 inç fleksiyon yapabilen yarı rijit üreteroskoplar üretildi. Fiberoptik teknolojisi, 1854 yılında Tyndall tarafından modern tıpta kullanılmaya başlanmıştır. Fiberoptik teknolojisiyle süre gelen teknolojik gelişmeler neticesinde, ilk fleksibl uca sahip üreterorenoskop 1983 yılından kullanılmaya başlanmıştır [11, 12].

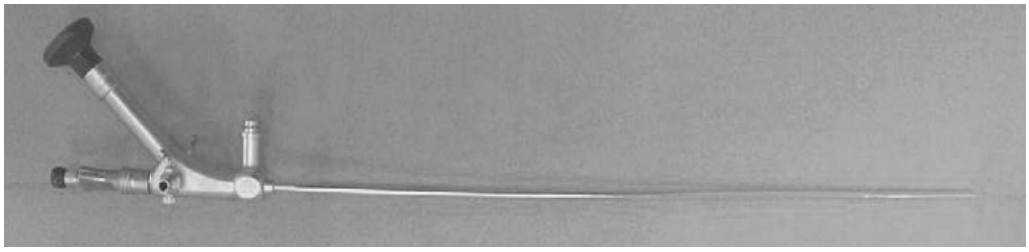
Üreteroskop ve kamera teknolojisindeki gelişmeler, cihazların minyatürleştirilmesindeki gelişmeler, optik sistemlerde, dijital video teknolojilerindeki gelişmeler sonucunda üreteroskopi, modern ürolojik uygulamanın standart bir parçası olmak için gerekli güveni elde etmiştir. Devam eden teknolojik gelişmeler ile günümüzde kullandığımız üst teknoloji cihazlar ve daha iyileri, her geçen gün pazarda yerini almaktadır.

Üreterorenoskoplar; semirijit ve fleksibl olarak iki gruba ayrılır.

Semi-rijit Üreteroskop:

Semi-rijit üreteroskoplar, orta ve proksimal üretere ulaşmak için açılanmaya sahip olmadığından dolayı, esas olarak distal üreterlerdeki müdahaleler için kullanılmaktadır. Bu tip üreterorenoskopların gövde kısımları yarı rijit yapıları nedeniyle az miktarda eğime izin verir. 7-12 Fr boyutlarında, uç kısımları konik yapıdadır. Distalden proksimale doğru kalınlaşırlar. Bu kalınlaşma ile dayanıklılık artar ve üreter içinde ilerledikçe aşamalı dilatasyon sağlanır. 3-6 Fr aralığında çalışma kanalları bulunur. Bu geniş kanallar sayesinde, daha iyi irrigasyon sağlanır. Lazer ve basket gibi daha büyük ekipmanlar, çalışma kanallarından rahatça ilerletilebilir. Gövde içinde ışık ve görüntüyü aktaran fiberoptik demetler de bulunmaktadır. Yarı sert yapıları ve keskin uçları nedeniyle üreter yaralanmaları açısından dikkatli kullanılmaları gerekmektedir. Distal üreterden proksimale kadar çıkılabilir (Resim-4) [13].

Önceleri klasik rod lens sistemi kullanılırken, günümüzde fiber optik sistemler kullanılmaktadır. Rod lens sistemleri, fiber optik sistemlere göre daha iyi görüntü kalitesi sağlamaktadırlar. Ancak fiber optik sistem ile üreteroskopun çapında küçülme olmaktadır. Bu nedenle daha fazla tercih edilmektedirler. Pazarda dijital semirijit üreteroreoskoplarda bulunmaktadır. Bu aletlerde "Charge-Coupled Device" video çip teknolojisi bulunmaktadır.



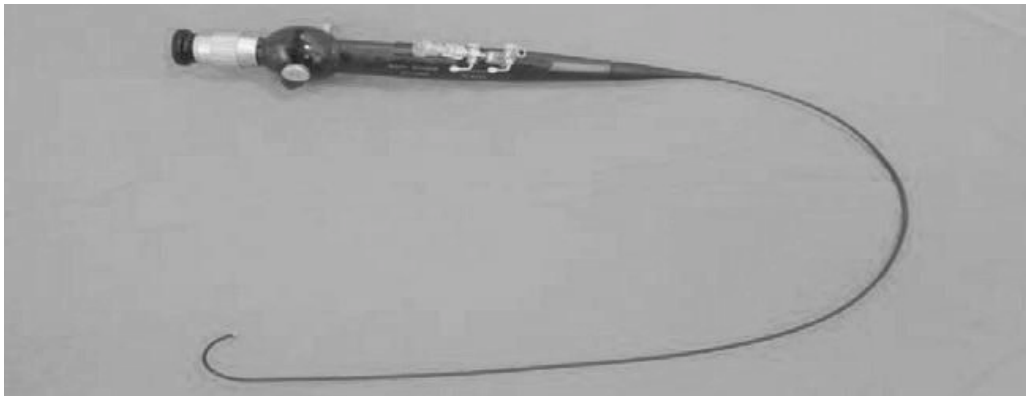
Resim 4. Semi-rijit Üreteroskop
(Güncel Üroloji-2.baskı-66.bölümden alınmıştır.)

Fleksibl Üreterorenoskop:

Böbrek taşlarının cerrahi tedavisi için birçok teknolojik yenilikten yararlanılmıştır. Teknolojik yeniliklerden birisi de esnek üreteroskopinin (fURS) gelişmesidir. 1964 yılında ilk olarak Marshall tarafından tanımlanan üreteroskop, pasif fleksiyona sahipti ve çalışma kanalları da bulunmuyordu. Bugünkü bilinen haliyle fleksibl üreteroskop, 1987 yılında Demetrius Bagley tarafından tanıtıldı. 1990 yılına kadar; teknolojik ilerlemeler ile ışık ve görüntü aktarımı için fiber optiklerin geliştirilmesi, dış çapın minyatürleştirilmesi, fleksiyon-defleksiyon kabiliyeti ve çalışma kanalları geliştirilmesi görülmüştür. 2000 yılından sonra dijital görüntüleme sistemleriyle görüntü kalitesi önemli ölçüde arttırılmıştır. Günümüzde, görüntü rölesi ve ışık iletimi açısından farkları olan, Fiberoptik ve Dijital fURS olarak iki tür fURS bulunmaktadır [14].

fURS, uç kısmı 5,3 Fr ile 8,7 Fr arasında değişen boyutlara sahiptir. Proksimale doğru çapları artar. Çalışma kanalları 2,5 ile 5 Fr arasında değişmekle beraber genellikle 3,6 Fr'dir. Kafa kısmında bulunan bir mandal vasıtasıyla fleksiyon ve defleksiyon hareketleri yapabilirler. 160-275 derece fleksiyon ve 130-250 derece defleksiyon hareket kabiliyetine sahiptirler. Teknolojik gelişmelerle artan defleksiyon kabiliyeti ile böbrek alt polünde bulunan taşlara erişim şansı artmaktadır. Son yıllarda ikincil aktif defleksiyon özelliği olan üreterorenoskoplar da üretilmiştir. Bu cihazlarda, ikinci bir mandal ile aktive edilen ikincil defleksiyon imkanı, 130 derecelik ek bir görüntü sağlamaktadır. Defleksiyon-fleksiyon kabiliyeti, çalışma kanallarının kullanımı ile azalmaktadır. Kanallardan lazer fiberi, basket ilerletilmesi ve forceps kullanımı ile cihazın rijiditesi artmakta hareket kabiliyeti azalmaktadır. Aynı zamanda irrigasyon sıvısının akışı da azalmakta, bu nedenle çalışma kanallarının kullanımı ile görüntü bozulmaktadır (Resim-4).

Fiberoptik fURS'de, ışık ve görüntü fiberoptik demetler aracılığıyla analog formatta iletilmektedir. Dijital fURS'de, aydınlatma fiberoptik veya bir diyot (DEL) ile yapılır. Dijital sistemlerde görüntü, şarjlı birleştirilmiş



Resim 5. Fleksibl Üreteroskopi
(Güncel Üroloji-2.baskı-66.bölümden alınmıştır.)

cihaz (CCD) veya tamamlayıcı metaloksit semi kondüktör (CMOS) teknolojisi tabanlı dijital sistemler ile sağlanmaktadır. Bu dijital görüntü sistemleri, endoskopun ucunda bulunan bir dijital sensör şeklindedir.

Daha iyi görüntü kalitesi ve daha iyi manevra özellikleri bulunan süper cihazların dezavantajları da vardır. Cihaz maliyetlerinin fazla olması, dayanıklıklarının azalması, tamir ihtiyaçlarının fazla ve masraflı olması dezavantajlarıdır. Cihazların bozulmasını sağlayan sık nedenler; lazerin üreterorenoskop içinde çalıştırılması, aşırı fleksiyon-defleksiyon, artmış kullanım sayısı, uzun operasyon süresi, alt pol taşlarında artan operasyon süresi ve aşırı enstrüman kullanımıdır. Cihazların taşınması sırasında da düşme ve çarpma nedeniyle hasarlar oluşabilir. Cihaz temizlenmesi noktasında, uygun ve kaliteli sterilizasyon sıvılarının kullanımı, işlemin özenle yapılması önemlidir.

Pazarda birçok fleksibl üreterorenoskop bulunmaktadır. Bu fleksibl üreterorenoskoplardan bazılarına ve özelliklerine aşağıdaki tablodan ulaşabilirsiniz (Tablo-3) [4]. Tekrar kullanılabilen birçok fleksibl üreterorenoskop olsa da bu cihazların tamir-bakım masraflarının yüksekliği nedeniyle tek kullanımlık üreterorenoskoplar da geliştirilmiştir.

Tek kullanımlık üreterorenoskoplar:

Cihazlar, fiberoptik ya da dijital özelliktedir. Piyasada birçok tek kullanımlık üreterorenoskop bulunmaktadır.

Tablo 3. Güncel fleksibl üreterorenoskoplar ve özellikleri [4].

Cihaz	Kullanım	Optik Sistem	Distal uç çap (Fr)	Gövde çapı (Fr)	Defleksiyon Derecesi	Çalışma kanalı çapı (Fr)
Olympus URF- P5®	Tekrar kullanılabilir	Fiberoptik	5.3	8.4	180/275	3.6
Olympus URF- P6®	Tekrar kullanılabilir	Fiberoptik	4.9	7.95	275/275	3.6
Olympus URF- V®	Tekrar kullanılabilir	Dijital	8.3	9.9	180/275	3.6
Olympus URF- V2®	Tekrar kullanılabilir	Dijital	8.5	8.4	275/275	3.6
Storz Flex- X2®	Tekrar kullanılabilir	Fiberoptik	7.5	7.5	270/270	3.6
Storz Flex- X2S®	Tekrar kullanılabilir	Fiberoptik	7.5	7.5	270/270	3.6
Storz Flex- XC®	Tekrar kullanılabilir	Dijital	8.5	8.4	270/270	3.6
Wolf Viper®	Tekrar kullanılabilir	Fiberoptik	6	8.8	270/270	3.6
Wolf Boa®	Tekrar kullanılabilir	Dijital	6.6	8.9	270/270	3.6
Wolf Cobra®	Tekrar kullanılabilir	Dijital	5.2	9.9	270/270	3.6

1. Polyscope® (Lumenis): İlk olarak 2010 yılında tanımlanmıştır. Tek taraflı 180 derece uç defleksiyonuna izin veren, 10.000 piksel görünütü gücünde, 8 Fr distal uç ve gövdeye sahip fiber optik üreteroskoptur. Bader ve ark. tarafından yapılan bir in vitro değerlendirmede, 3 Fr'lik bir sepet yerleştirirken %10'luk bir maksimum sapma kaybı elde ederek 260 derecelik bir aktif defleksiyon yapabildiği bildirilmiştir [15]. Çalışma kanalı 3.5 Fr çapındadır. İrrigasyon akış hızı 57 ml/dk olup, 220 mm lazer fiber takıldığında %50 ve 3 Fr basket ile %92 oranında irrigasyon azalmıştır.

2. Semi-flex® (Maxiflex): Ürünün ilk jenerasyonu, yarı-tek kullanımlık, 6.3 Fr lik gövdeye sahiptir. 3.3 Fr'lik çalışma kanalı mevcuttur. 300 derecelik yüksek defleksiyon kabiliyetine sahiptir. Ancak çalışma kanalı kullanımı sonrası yüksek oranda da defleksiyon kaybına sahiptir. 2. Nesil fiber optik üreteroskop, tamamen tek kullanımlık olarak tasarlanmıştır. Ürünün görüntü alanı 90 dereceye genişletilmiştir. 270 derecelik fleksiyon-defleksiyon yeteneğine sahiptir. Gövde çapı 8,3 Fr, çalışma kanalı 3,4 Fr olarak tasarlanmıştır [15].

3. Lithovue® (Boston Scientific): Lithovue, ilk tek kullanımlık dijital esnek üreteroskoptur. Ekim 2015'te satışa sunuldu. EMA (Avrupa İlaç Ajansı) ve FDA (Amerika Gıda ve İlaç İdaresi) tarafından onaylıdır. Dijital cihazdır. 7,5 Fr uç ve 9,5 Fr şafta sahiptir. 10/12 Fr'lik üreteral erişim kılıfına uygundur. Dijital üreteroskoplarla benzer şekilde, plastik ergonomik bir tutacağa ve entegra kameraya sahiptir. Kendi monitörüne sahiptir, tek bir kablo ile kolayca çalıştırılmaktadır. Ancak kullanımı, 4 saatlik çalışma süresi ile sınırlıdır. 280 derece çift yönlü defleksiyon yapabilir. 275 mm'lik lazer fiber ile defleksiyon kaybı izlenmemiştir. 3,6 Fr'lik çalışma kanalı bulunmaktadır.

4. NeoFlex-Üreteroskop (Neoscope Inc): Tek kullanımlık dijital üreteroskoptur. Şaft 9 Fr'dir. Uç 280 derece çift yönlü defleksiyona izin verir. Cihaz bir LED aydınlatma sistemine ve kendi monitöründe 'tak ve çalıştır' özelliği için, bir CMOS görüntüleme işlemcisine sahiptir.

5. Uscope® (Zhuai Pusen Medical Technology): Tek kullanımlık dijital üreteroskoptur. Distal ucu 6.5 Fr, gövdesi 9 Fr çapındadır. Joyistik ile kontrol edilebilen, 270 derece çift yönlü defleksiyon yapabilme kapasitesine sahiptir. Çalışma kanalından ayrı şekilde sulama kanalı vardır. Çalışma kanalı 3.6 Fr çapındadır.

İdeal tek kullanımlık üreterorenoskoplar, optimum görüntü kalitesine, iyi irrigasyon sistemine, zor kalikslere daha kolay erişebilmek için çift yönlü defleksiyon-fleksiyon kabiliyetine sahip olmalıdır. Yeniden kullanılabilir fleksibl üreterorenoskoplarda ki onarım maliyetleri, dayanıklık problemleri nedeniyle, tek kullanımlık üreterorenoskopların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Yeniden kullanılabilir üreterorenoskopların dayanıklılığı; kullanılan temizlik tekniklerine, cerrahın deneyimine, operasyonun zorluk derecesine bağlıdır. Yeniden kullanılabilen üreterorenoskoplara; kullanım sonrası ön temizleme, sızıntı testi, detaylı temizlik, dezenfeksiyon/sterilizasyon, kurutma ve

saklama şeklinde işlemler uygulanmalıdır [16].

Tek kullanımlık üreterorenoskopların en büyük avantajları, tamir masrafı ve sterilizasyon ihtiyacının olmamasıdır. Fiber optik lif hasarı tek kullanımlık cihazlarda görülmemektedir. Farklı özelliklerde cihazlarda üretilmiştir. Bunlardan biri fleksibl ve rijit üreterorenoskopun birleşimi olan, defleksiyon yapabilen üreterorenoskoptur. 2010 yılında Yinghao ve ark. bu cihaz ile yaptıkları çalışmanın sonuçlarını yayınlamışlardır. Rijit gövdenin distal ucuna fleksibl özellikte bir ucun eklenmesi sonrası yukarı ve aşağı yönde 180 derece defleksiyon yapabilen cihaz, defleksiyon kabiliyetine sahip rijit bir üreterorenoskoptur. Çalışmada 175 böbrek taşı hastasına lazer litotripsi uygulanmış ve 1 aylık takip sonrasında %83 taşsızlık elde edilmiştir. Operasyon sırasında, semirijit ve fleksibl üreterorenoskop, cihaz değişikliği olmadığı için operasyon süresinde de kısalma sağlamıştır. Çalışmanın sonucunda küçük boyutlu böbrek taşları için güvenli ve avantajlı bir cihaz olduğu sonucuna varmışlardır [4].

Fleksibl üreterorenoskopların artan laser teknolojisiyle beraber böbrek taşı tedavisinde kullanımı artmıştır. Özellikle şok dalga litotripsi (ESWL) ve perkütan nefrolitotomi (PCNL) yöntemleriyle tedavi edilen hastaların büyük bir kısmı fleksibl üreterorenoskop ile tedavi edilebilmektedir. Cihazın kullanımı sırasında, lazer, basket ve irrigasyon sıvısı gibi yardımcı aletlerinde beraber kullanımı, kontrol açısından zorluklara neden olabilir. Ayakta uygulanan bir operasyon olması, pozisyonel açıdan zorluk ve uzun operasyon sürelerinden dolayı yorgunluk oluşturabilir. Artan yorgunluk, konsantrasyon bozukluğuna neden olabilir, bu durum taşsızlık oranlarına olumsuz etki edebilir. Bu dezavantajlar düşünülerek, robotik fleksibl üreterorenoskopi sistemi geliştirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, robotik sistemin ergonomik açıdan belirgin yarar sağladığı sonucuna varmışlardır. Ancak yapılacak çalışmalar ile sonuçların desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir [4].

ÜRETERORENOSKOPİ (URS) ENDİKASYONLARI, KULLANIM ALANLARI

Teknolojik gelişmeler, bilgi ve tecrübe artışı sonucu, üreterorenoskopi için kullanım alanları artmaktadır. URS; üreter ve böbrek taşlarının tedavisi, üreteral ve üreteropelvik bölgede bulunan darlıklar için retrograd tedavi seçeneği, lokalize düşük dereceli 1 cm'den küçük üst üriner sistem üroteliyal kanserlerin (ÜÜÜK) ablasyon ya da rezeksiyonu ve üreter içindeki yabancı cisimlerin çıkarılması gibi tedavi seçenekleri için kullanılabilir. Üst üriner sistemde bulunan patolojiler, hematüri, pozitif sitolojinin değerlendirilmesi tanı amaçlı kullanım alanları olduğu gibi, ÜÜÜK'ler için takip amacıyla da URS kullanılmaktadır.

Üreter ve böbrek taşlarının cerrahisi, URS'nin kullanımı için en yaygın endikasyondur. AUA, üreter taşları için şok dalga litotripsi (SWL) ve URS'yi önermektedir. URS ile daha yüksek taşsızlık oranlarına ulaşıldığını ancak SWL ile karşılaştırıldığında daha yüksek morbidite oranına sahip olduğu bildirilmektedir. EAU'nun kılavuzlarına göre, 10 mm'den büyük taşlar için

yüksek taşsızlık oranı sağlamasından dolayı üreteroskopinin tercih edildiği belirtilmiştir. 10-20 mm'lik alt pol taşlarında SWL istisna durumlar dışında tercih edilebilir. Şok dalga litotripsi tedavisine dayanıklı sert taşlarda (kalsiyum oksalat monohidrat, bruşit veya sistin), dik infundibular pelvik açıda, uzun alt pol kaliks varlığında, dar infundibulum nedeniyle ve 10 cm'den fazla deri-taş mesafesinde üreterorenoskopi kullanılabilir.

Üreteropelvik bileşke darlığı (UBD), diğer endikasyonlardan biridir. Piyeloplasti operasyonu UBD tedavisi için sık kullanılan bir yöntem olsada, endopyelotomi de tedavi seçeneği olarak halen yaygın olarak kullanılan kapalı yöntem tedavi tekniğidir. İşlem retrograd ya da perkütan yöntemle uygulanabilmektedir. Ancak böbrek taşları varlığında, işlemin perkütan girişimle yapılmasının eş zamanlı taş ve endopiyelotomi işlemi için daha avantajlı olduğu bilinmektedir. Üreter proksimalde damar çaprazı olan hastalarda endopiyelolitotomi yerine laparoskopik tedavi yönteminin kullanılması başarı açısıdan daha tercih edilen yöntemdir. 1,5 cm den kısa üreter darlıklarında da, endoskopik yöntemle üreter darlıkları tedavi edilebilir.

Pozitif sitoloji, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, boşaltım ürografisindeki dolum kusurlarında da, tanısal üreteroskopi kullanılabilir. Üreter içerisinde tedavi edici işlemler sırasında kırılan cihaz parçalarının çıkarılması içinde üreteroskopiyi kullanabiliriz. Benign esansiyel hematüri, görüntüleme yöntemleriyle tespit edilemeyen tek taraflı makroskobik hematüri olarak bilinir. Fleksibl üreteroskop ile tanı ve tedavisi yapılabilir. Genellikle en sık rastlanan durum, fulgarize edilebilen küçük bir hemanjiomdur.

ÜRETERORENOSKOPİ İÇİN HASTA HAZIRLIĞI VE UYGULAMA TEKNİĞİ

İşlem öncesi steril idrar kültürü ve 24 saatten fazla olmayacak antibiyotik profilaksisi verilmelidir. Sistoskopi işlemiyle benzer olarak, florokinolonlar ya da trimetoprim-sulfometaksozol, profilaksi için kullanılabilir. Supin litotomi pozisyonunda; lokal, bölgesel ya da genel anestezi altında uygulanabilir. URS öncesinde mesane içi değerlendirilir, üreter orifisleri izlenir. Üreter orifislerinden daha rahat geçilebilmesi ve URS'nin daha rahat kullanımı için ipsilateral bacak, düz ve daha düşük seviyede tutulabilir. Ters trendelenburg pozisyonuyla taşın geri kaçışı engellenebilir. Çalışılacak alana göre, distal ve orta üreterde semi-rijit, proksimal üreter ve böbrek için fleksibl üreterorenoskop kullanmak daha uygun olacaktır. Mesaneye giriş sonrası, orifislere kılavuz tel ile güvenli şekilde giriş yapılmalıdır. İşlem güvenliği açısından kılavuz tel gereklidir. Kılavuz tel ayrıca üreterdeki kingleşmeleri düzelterek daha rahat ilerlememizi sağlar. Üreterlerden her zaman rahat ilerleyemeyebiliriz. Bu durumda ilk kılavuz tel üreterde bırakılarak, çalışma kanalından ikinci bir kılavuz tel ilerletilir. URS ucu iki kılavuz arasında kalacak şekilde ilerletilir ("rail-roading"). 6/10 Fr koaksiyel dilatatör ile kılavuz tel üzerinden üreter dilate edilebilir. Balon dilatatör ile üreter orifisi dilate edilebilir. Eğer başarı sağlanamadıysa, üreteral stent yerleştirilerek 2-4 hafta süre ile pasif dilatasyon ile üreterin dilate olması beklenir.

Fleksibl üreterorenoskopi ile üreterden böbreğe ulaşmak istediğimizde, kılavuz tek

üzerinden ilk olarak erişim kılıfı yerleştirip, üreter orifisinden giriş sağlanır. Erişim kılıfının uygun lokalizasyonda olduğu kontrol edildikten sonra, erişim kılıfı içerisinden ilerlenerek cerrahi işlem gerçekleştirilir. Erişim kılıfı kullanmadan da fleksibl üreterorenoskop kullanılabilmektedir. İki ucu yumuşak kılavuz tel kullanılarak ta cihaz üretere yerleştirilebilir. Üretere geçiş işlemleri sırasında floroskopi kullanımı olmaktadır. Ancak tecrübeli cerrahların floroskopi kullanmadan da operasyonu güvenle gerçekleştirebileceklerini gösteren yayınlar mevcuttur. Fleksibl cihazların kırılgan ve dayanıksız yapısı nedeniyle, bu cihazları olabildiğince düz şekilde kullanmalıyız.

ÜRETERORENOSKOPİ İÇİN GEREKLİ YARDIMCI EKİPMANLAR

Kılavuz Teller:

Endoüroloji dünyasının vazgeçilmez parçalarından biri olan, kılavuz teller; boyut, uç tasarımları, sertlik ve yüzey kaplamalarına göre sınıflandırılmaktadırlar. Kılavuz teller, perkütan veya üreteroskopik erişimin sağlanması, üreterin düzleştirilmesi, üreter veya perkütan yolun genişlemesi gibi durumlarda kullanılmaktadır. Standart kılavuz teller 80 ile 260 cm arasında değişen uzunlukta ve 0,018 ila 0,038 inç çaplarında üretilmektedirler. En yaygın olarak kullanılanı 0,038 inç'tir. Endoürolojide kullanılan tip genellikle 145 cm uzunluğundadır. Uç kısımları; düz, açılı ve J-tip olarak tasarlanmıştır. En sık kullanılan tip, düz uçlu tiptir. En uygun kılavuz tel seçimi, kullanılacak işlemin çeşidine, hastanın anatomisine ve üst üriner sistemdeki problemlere göre farklılık göstermektedir. Uç kısımları, kullanım sırasında oluşabilecek travmaları engellemek için yumuşak ve esnek olarak tasarlanmıştır. Esnek uçları, 3-15 cm uzunluğundadır. Esnek uçların boyutunu arttırmak amacıyla, iç solid yapısı geriye çekilebilen tellerde üretilmiştir. Açılı uca sahip kılavuz teller, sıklıkla lateral yerleşimli üreter orifisleri ve obstrüksiyon durumlarında tercih edilmektedir. J tip teller ise genellikle perkütan nefrolitotomi sırasında kaliksiyel girişlerde tercih edilmektedir.

Kılavuz teller, metal iç çekirdek yapı ve dışına sarılı çelik telden oluşmaktadır. Nitinol (nikel-titanyum), iç çekirdek yapısı için kullanılabilir. Nitinol; kılavuz tele bükülmeye karşı dayanıklılık ve biraz daha sert bir özellik katar. Yeni üretilen bazı kılavuz tellerde, iç-yapıda nitinol çekirdek, dış-katmanda poliüretan bulunmaktadır. Poliüretan tabaka daha az sürtünme sağlar. Bundan dolayı, üreteroskoptan daha kolay ilerletilebilir ve



Resim 6. Kılavuz Tel
(Artvin Hopa Devlet Hastanesi Ameliyathane Ekipmanı Güncel Görselidir.)

nitinol çekirdek ile itme gücü daha güvenli şekilde iletilir. Poliüretan tabaka hidrofilik polimer ile kaplandığında daha kaygan hale gelmektedir. Hidrofilik polimer su ile temas sonrası kayganlık sağlar. Bu teller kayganlıkları ile güvenli şekilde kolayca hastadan dışarı çıkarılabilir. Politetrafloroetilen (PTFE) kaplı bir yeni hibrit kılavuz telleri hidrofilik bir uç içermektedir. Zor erişim durumları için, hem erişim hem de güvenlik teli görevi görebilir. Bir operasyonun başarılı ya da başarısız olması kılavuz telin uygun seçimine bağlı olabilir. Bu nedenle, tüm farklı kılavuz tellere rağmen, 0.038 inç çapında düz, esnek uçlu, teflon kaplı paslanmaz çelik tel çoğu durum için hala mükemmel bir seçim olarak bilinmektedir.

Üreteral Dilatatörler:

Üreter darlıklarının geçilmesi ve darlık tedavisi için kullanılmaktadır. Ancak gelişen teknoloji sonucunda daha küçük çaplı üreteroskoplar ile üreteral dilatasyona daha az ihtiyaç duyulmaktadır. Gerektiğinde üreter dilatasyonu, pasif olarak kalıcı stentle, aktif olarak ta balon ya da dilatasyon kataterleriyle dilate edilebilir. Üreterin en dar segmenti üreterovezikal bileşkedir. Dilatasyon ihtiyacı genellikle bu segment içindir.

Balon dilatatörler, 3-8 Fr çapında bir katater üzerinde üretere ilerletilir, 4-10 cm uzunluğunda ve 4-10 mm dış çapa sahip bir balon oluşturacak şekilde tasarlanmıştır. 12-30 Fr'e kadar dilatasyon çaplarına sahiptirler. Tasarım malzemesine bağlı olarak, 8-20 atmosfer basınca kadar bir basınç oluşturarak darlığın açılmasını sağlar. Retrograd pyelografi ile radyoopak madde kullanarak darlık alanı belirlenir, ilerlerletilen balon dilatatör darlık alanına yerleştirilir ve balon kontrast madde doldurularak şişirilebilir, darlık genişletilmeye çalışılır. Bu işlem sırasında floroskopi kullanılır ve darlığın genişlemesi ve doğru alan için dilatasyon yapıldığı teyit edilir. Rutin üreteroskopi için, 15 Fr'lik dilatasyondan daha azı bile oldukça yeterli olmaktadır. Üreteral dilatasyon kateterleri, 6 Fr uçtan 12 Fr şafta doğru sivrilen, hidrofilik kaplı poliüretan kateterlerdir. Üreteri genişletmek için bir tel üzerinden ilerletilirler.

İrrigasyon Sistemi:

Endoürolojik taş operasyonlarında, taş parçaları, kanama ve debris materyalleri görüntüyü bozmaktadır. Endoskopik görünümü optimize edebilmek, sürekli net görüntü sağlamak için sürekli ve yeterli irrigasyon gereklidir. İrrigasyon sıvıları oda sıcaklığında olmalıdır. Sıklıkla %0.9 NaCl ya da glisin, mannitol solüsyonları kullanılmaktadır. Monopolar koterler için glisin/mannitol gibi elektrolitlerden arındırılmış solüsyonlar, bipolar elektrokoter kullanımı içinde, normal salin solüsyonları kullanılmaktadır. Salin solüsyonu ile hipo-ozmolar sıvıların oluşturduğu komplikasyonlar engellenmiş olur. Otomatik pompalarla, el ya da ayak pompalarıyla veya yerçekimi kuvvetiyle irrigasyon sistemleri kullanılabilir. Otomatik irrigasyon pompaları, manuel pompalardan daha tutarlı sıvı akışı sağlar. Manuel el pompalarında, manşondan gelen kompresyon azaldığında, basınçta azalır ve akış korunamaz. Bu akışın sürekli korunması için personelin ek çabasına ihtiyaç vardır [17]. Pompalı sistemlerde 410 mmHg'lik basınçlar sağlanabilir. Manuel sistemlerde 50 mmHg'lik basınçlara ulaşılmaktadır. Ancak aşırı irrigasyon net görüş sağlama avantajının yanında de-

zavantajlara da sahiptir. Taşın migrasyonu, hidrodistansiyon nedenli kanama ya da pyelovenöz/pyelolenfatik sıvı emiliminde artış gibi dezavantajlar, aşırı irrigasyondan kaçınmamızı gerektirir.

Üreteral Erişim Kılıfı:

Endoskopun her geçişinde bir kılavuz tele ihtiyaç olmadan, intrarenal toplayıcı sisteme tekrar tekrar erişime izin verir. Fleksible üreterorenoskopların üretere kolayca ulaşmalarını sağlamak için, 1970'li yıllarda geliştirilmişlerdir. Kayganlık sağlaması için kılavuz teller gibi hidrofilik polimerle kaplıdırlar. 9-18 Fr aralığında çap ölçüleri sahiptirler ve 20-55 cm boyutlarındadırlar. Sıklıkla, 12-14 Fr boyutlarındaki erişim kılıfları kullanılmaktadır. Ancak kullanılacak boyut, hasta özelliklerine göre farklılık gösterebilir. Taş parçalarının daha kolay çıkarılması, üreteroskopi sırasında irrigasyon sıvısının geri çıkışını sağlayarak intrapelvik basıncı azaltması ve intrapelvik basınç nedeniyle oluşabilecek pyelovenöz akımın artmasına bağlı enfeksiyöz komplikasyonları azaltması sağladığı avantajlardır. Ayrıca, üreteral dilatasyon sağlar, operasyon süresini azaltır. İrrigasyon sıvısının dışarı çıkışı, beraberinde taş parçalarının da dışarı sürüklenmesini sağlar. Erişim kılıfı, bu avantajıyla daha yüksek taşsızlık oranları sağlamaktadır. Bu durum çalışmalarla desteklenmektedir. Erişim kılıflarının kullanımına bağlı düşük oranda iskemi ve nekroz gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Ayrıca üreter hasarına bağlı üreter darlık oluşumunu destekleyen çalışmalar mevcuttur [18]. Erişim kılıfının skopi altında ilerletilmesi, üretere erişim kılıfı yerleştirilmesi sırasında oluşabilecek üreter ya da mesane yaralanmalarını engellemek açısından avantaj sağlar.

Litotriptörler:

Litotriptörler; balistik, ultrasonik, elektrohidrolik ve lazer litotriptörlerden oluşmaktadır. Elektrohidrolik ve lazer litotriptörler, fleksibl üreterorenoskoplarda kullanılabilir. Elektrohidrolik litotriptörler (EHL), en yaygın kullanılan ve uygun maliyetli cihazlardır. Taş parçalanması, elektrot ucunda üretilen bir elektrikle oluşan şok dalgalarıyla gerçekleşmektedir. Sistin veya kalsiyum oksalat monohidrat gibi daha yoğun taşlarda daha az etkilidir. EHL probları esnektir, bu nedenle rijit ve fleksibl üreteroskoplarla kullanılabilir. EHL sistemi zayıf odaklaması nedeniyle üretere kolayca zarar verebilir. Aynı zamanda, üreteroskopun da zarar görmesi kolaydır. Pnömotik litotriptörler, sert yapıları nedeniyle rijit sistemlerle kullanılabilir. Taşı iyi parçalar ancak taşın kolayca böbreğe kaçmasına neden olur. Gelişen teknolojiyle beraber, Holmium:YAG lazer tercih edilen litotriptör enerjisi olmuştur. Ürolojide güvenle kullanılabilecek, 3 mm suda emilebilen, 2100 nanometre dalga boyuna sahip bir enerjidir. Taş kristalin matriksi ile fototermal reaksiyon sonucu parçalanma gerçekleşir. Parçalama taşın toz haline gelmesidir. Esnek kuvars liflere sahiptir. Esnek ve sert cihazlarla kolayca kullanılabilir. Ancak esnek cihazların uç kısmında fleksiyon-defleksiyonu kısıtlayabilir. Holmium:YAG lazer teknolojisi, tüm taş tipleri için kullanılabilir. Taşın geriye kaçma riskinin düşük olması ve çevre dokulara çok az zarar vermesi nedeni ile günümüzde üreterorenoskopik litotripside altın standart litotriptördür.

Taş çıkarma cihazları (Basket kateterler, forcepsler):

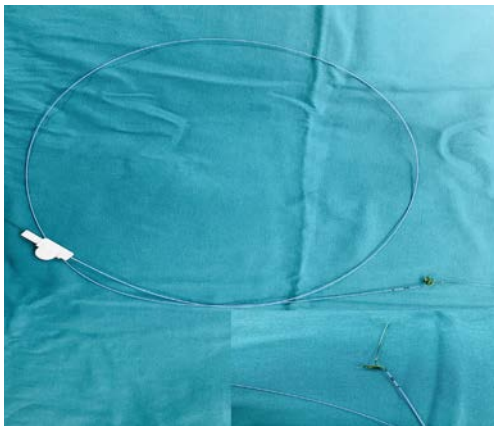
Basket kateterler, fragmante edilmiş taş parçalarını üreter dışına çıkartabilmek, taşı daha iyi fragmante edebilmek ve cihazın güvenliğini sağlamak için, taşın yerini değiştirmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu yardımcı aletler, hem rijit hem de fleksibl URS ile kullanılabilmektedir. Bu yardımcı ekipman; kontrol kolu, kontrol kablosu, kılıf ve cihazın kendisinden oluşmaktadır. Bu cihazlar 1,9 ila 7 Fr arasında değişen dış çap büyüklüğüne sahiptir. Üreteroskopi cihazlarında kullandığımız kateterlerin boyutu, 3.0 Fr ve daha küçük boyutlardadır ve genellikle 1,3-3 Fr arasında değişen gövde çaplarına sahiplerdir. Uzunlukları 120 cm, üreterde kullanılanlar ise 90 cm'dir (Resim 5d). Mesane için ve perkütan işlem için kullandığımız kateterler daha büyük çaplıdır. Basketler; genellikle sarmal ve düz şekillerde üretilmektedir. Ayrıca, üretimi için kullanılan tellerin sayı ve tipine göre de farklı çeşitleri mevcuttur.

Helikal basketler, altı veya daha fazla tel ile üçlü, dörtlü ya da çiftli tasarımlar yapılarak üretilebilirler. Çift telli tasarım, gelişmiş açılma mukavemetine sahiptir. Bu sayede, impakte taşların çıkarılmasını sağlar. Helikal sepetlerdeki yuvarlak teller ile üreter içerisinde rahatça dönüş sağlanabilir. Yassı telli sepetler, daha büyük taşların çıkarılması için tasarlanmıştır. Kaliksi doldurarak, kaliks içindeki taşların ekstrakte edilmelerini sağlamıştır. Ayrıca, papiller üreter tümörlerinden biyopsi almak içinde kullanılabilirler. Günümüzde, uçsuz basketler daha sık kullanılmaktadır. Distal ucunda kafes formu oluşturan teller, proksimal ucunda ise kafesin kontrolünü sağlayan mekanizma bölümü bulunmaktadır. Genellikle paslanmaz çelikten üretilen basketler, son dönemde nitinolden de üretilmektedir. Taş toplamadaki başarısı ve kolay kullanımı nedeniyle nitinol baskettler daha sık tercih edilmektedir. Bu yumuşak nitinol teller, hafızaya sahiptir. Şeklini korur, bükülmelere karşı dayanıklıdır. Paslanmaz çelikten daha güvenlidirler. Güvenli şekilde açılıp, taşın güvenli şekilde ekstrakte edilmesini sağlarlar. Nitinol ile uçsuz basketlerde üretilmektedir.

Forcepsler, taş fragmanlarının üreterden toplanmasında kullanılmaktadır. Forcepslerden en güvenli olanı, üç uçlu kavrayıcı forcepstir. Bu ekipman; esnek üreteroskoplar ile taşların çıkarılmasında ve üreterden güvenli şekilde çıkarılmayacak taşların, güvenli şekilde serbest bırakılması içinde kullanılmaktadır. Zayıf kavramaya fazla kuvvet uygulanması, forcepsin taşı bırakmasını sağlar ve bu şekilde üretere zarar gelmeden aletlerin uzaklaştırılması sağlanır. Ancak, üç uçlu forcepsler, üreteroskopik taş çıkarma için en güvenilir cihazlar olsa da, taş basketlerindeki teknolojik ve güvenlik açısından gelişimler ile nadir kullanılır hale gelmiştirler.

TAŞ MİGRASYONUNU ÖNLEYEN CİHAZLAR:

Üreter taşlarının proksimale migrasyonu, operasyon süresini, gerekli ekipman ihtiyacını, operasyonun zorluk derecesini ve komplikasyon oranını değiştirebilir. Taşın migrasyonunu engellemek amacıyla geliştirilen ilk cihaz, taşın proksimaline geçirilen ve balon dilatatör şeklinde, taşın proksimalinde şişirilebilen bir cihazdır. Şişirilen



Resim 7. Stone Cone™ Nitinol (Boston Scientific, ABD) (Artvin Hopa Devlet Hastanesi Ameliyathane Ekipmanı Güncel Görselidir.)

balon sonucunda taşın migrasyonu engellenir. Stone Cone™ Nitinol (Boston Scientific, ABD) adlı ürün geliştirildi. Bu cihaz, dış kısımda radyo-opak 3 Fr politetrafloroetilen kaplama ve iç kısımda nitinol telden oluşmaktadır. 2-3 mm'den daha büyük taş parçalarının migrasyonunu önlemektedir. Stone Cone, lazer ile zarar görebilir ancak EHL ve pnömotik litotripsi cihazlarına dayanıklıdır. Kullanımı sonucu yarattığı verimlilik ile maliyetler göz ardı edilebilmektedir [19]. Bu açıdan farklı cihazlarda üretilmiştir. N-Trap® cihazı, nitinol bazlı 7 mm'lik bir şemsiye şeklinde işlev görmektedir. Taş ve parçalarını tutar ve çıkarılmasını sağlar. Basit, kullanışlı ve ucuz olan Akordeon Taş Kontrol cihazı da taş migrasyonunu engellemek amacıyla tasarlanmıştır. Ters trendelenburg pozisyonuda taşın migrate olmasını engellemek için basit bir yöntemdir. Son zamanlarda başka bir dikkat çekici fikir de, demir oksit çekirdek matriksi ile birleştirilen negatif yüklü amino asitler kullanılarak, taşların yüzeyini kaplarız. Sonrasında, manyetik cihaz kullanılarak bu taşlar çıkarılmaktadır [20].

KAYNAKLAR

1. *Engelsgjerd JS, Deibert CM. Cystoscopy. [Updated 2021 Apr 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.*
2. *Rastislav Hejj, Marie McNulty and John G. Calleary (2011). Urology: The Home of Endoscopy, Advances in Endoscopic Surgery, Prof. Cornel Iancu (Ed.), ISBN: 978-953-307-717-8, InTech.*
3. Alan W. Partin, M., Roger R. Dmochowski, MD, Louis R. Kavoussi, MD, Craig A. Peters, MD, *CAMPBELL-WALSH-WEIN UROLOGY, TWELFTH EDITION.* PART II Basics of Urologic Surgery, 2021. Principles of Urologic Endoscopy.
4. Çağdaş ŞENEL, C.A., Altuğ TUNCEL, *Güncel Üroloji 2.baskı-Bölüm 66-Ürolojik Temel Endoskopi: Sistoüretroskopi ve Üreterorenoskopi-783-784.*
5. Lusch, A., et al., *Comparison of optics and performance of a distal sensor high definition cystoscope, a distal sensor standard definition cystoscope, and a fiberoptic cystoscope.* Urology, 2013. **82**(6): p. 1226-30.
6. Berry, A. and A. Barratt, *Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: a meta-analysis.* J Urol, 2002. **167**(2 Pt 1): p. 571-7.
7. Aaronson, D.S., et al., *Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief?* BJU Int, 2009. **104**(4): p. 506-9; discussion 509-10.
8. Patel, A.R., et al., *Office based flexible cystoscopy may be less painful for men allowed to view the procedure.* J Urol, 2007. **177**(5): p. 1843-5.
9. Gunendran, T., et al., *Does increasing hydrostatic pressure ("bag squeeze") during flexible cystoscopy improve patient comfort: a randomized, controlled study.* Urology, 2008. **72**(2): p. 255-8; discussion 258-9.
10. Meldrum, K.K., R. Mathews, and J.P. Gearhart, *Hugh Hampton Young: a pioneer in pediatric urology.* J Urol, 2001. **166**(4): p. 1415-7.
11. Ridyard, D., L. Dagrosa, and V.M. Pais, Jr., *From novelty to the every-day: the evolution of ureteroscopy.* Minerva Urol Nefrol, 2016. **68**(6): p. 469-478.
12. Dasgupta, R., et al., *The evolution of ureteroscopy.* Int J Clin Pract, 2007. **61**(5): p. 720-2.
13. Turkan, S., et al., *Is semirigid ureteroscopy sufficient in the treatment of proximal ureteral stones? When is combined therapy with flexible ureteroscopy needed?* Springerplus, 2016. **5**: p. 30.
14. *Wason SE, Monfared S, Ionson A, et al. Ureteroscopy. [Updated 2022 May 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.*
15. Emiliani, E. and O. Traxer, *Single use and disposable*

flexible ureteroscopes. Curr Opin Urol, 2017. **27**(2): p. 176-181.
16. Davis, N.F., et al., *Single-use flexible ureteropyeloscopy: a systematic review.* World J Urol, 2018. **36**(4): p. 529-536.
17. Jefferson, F.A., et al., *Prospective Randomized Comparison of Standard Hand Pump Infuser Irrigation vs an Automated Irrigation Pump During Percutaneous Nephrolithotomy and Ureteroscopy: Assessment of Operating Room Efficiency and Surgeon Satisfaction.* J Endourol, 2020. **34**(2): p. 156-162.
18. Traxer, O. and A. Thomas, *Prospective evaluation and classification of ureteral wall injuries resulting from insertion of a ureteral access sheath during retrograde intrarenal surgery.* J Urol, 2013. **189**(2): p. 580-4.
19. Eisner, B.H. and S.P. Dretler, *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**(3): p. 356-60.
20. Tracy, C.R., et al., *Rendering stone fragments paramagnetic with iron-oxide microparticles improves the efficiency and effectiveness of endoscopic stone fragment retrieval.* Urology, 2010.

KISIM 8

LAPAROSKOPİK-ROBOTİK CERRAHİ

Laparoskopide Kullanılan Enstrumantasyon, Görüntüleme Sistemleri ve Giriş Teknikleri

Levent IŞIKAY, Mehmet Şakir TAŞPINAR, Emin GÜRTAN

79 Bölüm

Laparoskopik cerrahi teknikler; açık cerrahi teknikler ile benzer başarı oranına sahip olması, iyileşme sürecinin hızlı olması, hastanede yatış süresinin daha kısa olması, postoperatif ağrının görece daha az olması ve kozmetik sonuçlarının çok daha kabul edilebilir olması nedeni ile günümüzde yaygın olarak tercih edilmektedir.

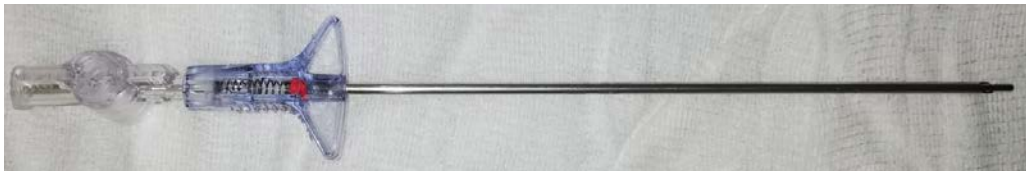
Ürolojik cerrahide de Sürrenal, Böbrek, Üreter, Mesane, Prostat ve Lenf nodlarını ilgilendiren pek çok operasyonda laparoskopik yöntemler açık cerrahi yöntemlerin yerini almış bulunmaktadır.

1. LAPAROSKOPİK GİRİŞ TEKNİKLERİ

Laparoskopik giriş yöntemleri pnömoperitoneum oluşturmak için kullanılır. Bu yöntemlerden başlıcaları; kapalı (Veress iğnesi), açık (Hasson yöntemi) ya da laparoskopik tek insizyonlu giriş (Less) teknikleridir.

1.a Veress iğnesi (Kapalı Teknik)

Veress iğnesi 70-120 mm uzunluğunda, 14 gauge iç çapa ve 2 mm dış çapa sahiptir. Tek kullanımlık ya da tek kullanımlık olmayan metal versiyonları bulunmaktadır. İşleme başlamadan önce iğnenin çalışıp çalışmadığı kontrolden geçirilmelidir. Öncelikli olarak iğnenin içerisinden serum fizyolojik (SF) gönderilerek iğne ucunda bir problem olmadığı ve iğneye CO2 bağlanarak gaz drenajında herhangi bir sıkıntı olup olmadığı kontrol edilmelidir. Veress iğnesi ile hasta supin pozisyonda ve ameliyat masası 10-20° trendelenburg konumunda iken hastanın umblicus superiorundan giriş yapılır. Veress iğnesi girişinden önce, 10-12 mm'lik bir trokar yerleştirileceği düşünülerek, giriş bölgesine 12 mm'lik bir insizyon yapılır. Yapılan insizyona dik olacak şekilde veress iğnesi peritoneal boşluğa nazikçe ilerletilir. Bu esnada iki direnç noktası ile karşılaşılır. Bunlardan ilki abdominal duvar fasyası, ikincisi ise peritoneumdur. Bu iki direnç noktası geçilip peritoneal boşluğa girildikten sonra sıvı testi yapılır. 10 cc enjektör kullanılarak önce negatif basınçlı aspirasyon yapılarak kan veya barsak içeriği gelip gelmediği kontrol edilir. Sonrasında gelen olmazsa 3-4 cc SF enjekte edilir. Herhangi



Şekil 1. Veress iğnesi

bir direnç olmadığı ve verilen sıvının rahat ilerlediği görülmelidir. İğne 1 cm daha derine rahat bir şekilde ilerletilebiliyorsa peritoneal kaviteye girildiği anlaşılır. Peritoneal kaviteye girildiği teyit edildikten sonra CO2 insüflasyonu ile pnömoperitoneum oluşturulmaya başlanır. CO2 insüflasyonu, abdominal basınç 10 mmHg olacak şekilde 2L/dk'dan başlanıp intraabdominal basınç maksimum 15 mmHg ye kadar çıkartılabilir.

1.b Hasson Yöntemi (Açık Teknik)

Hasson tekniğinde pnömoperitoneum daha kolay ve daha güvenli sağlanabilir. Ancak daha büyük bir insizyon ve porttan gaz sızıntısı ihtimali bu tekniğin dezavantajıdır. Özellikle yaygın adezyon ihtimali olan hastalarda açık teknik önerilmektedir. Hasta supin pozisyonda iken umblicus alt kenarından 2 cm'lik bir insizyon yapılır. Yapılan transvers insizyonla fasya ve periton cerrahın parmağının sığabileceği kadar tek tek açılır. Peritoneal kaviteye girildiği görülerek ve parmakla hissedildikten sonra Hasson kanülü insizyon boyunca ilerletilir. Hasson kanülünün adaptörü insizyona tam olarak oturana kadar ilerletilir ardından obturatoru çıkarılarak CO2 sistemi kanüle eklenip insfülasyona başlanarak pnömoperitoneum oluşturulur.

1.c Laparoskopik Tek İnsizyonlu Cerrahi (Less)

Laparoskopik enstrümanların teknolojik yenilikler ile gelişmesi ile artık üç port girişi uygulamak yerine, tek bir insizyondan üç laparoskopik portunda kullanılabilmesi mümkün hale gelmiştir. Bu yöntemle laparoskopik optik ve iki veya daha fazla aktif enstrüman tek bir insziyondan kullanılabilir. Less prosedürlerinde intraabdomianl giriş için başlıca iki yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan ilki deri flebi kaldırılarak abdominal duvar fasyasından transumblical 2.5 cm'lik insizyon açmak ve buradan birbirine yakın portları yerleştirmektir. Diğer yöntem ise ticari olarak piyasada bulunan ve üç veya dört enstrüman girişine sahip tek insizyonlu cerrahi cihazlardır.

2. LAPAROSKOPİK ENSTRUMANLAR

2.a Balon Trokarlar

Balon trokarlar retroperitoneal alana giriş esnasında peritonu itmek ve retroperitoneal alan oluşturmak için kullanılan, 800 ml'ye kadar çeşitli kapasitelerde şişirilebilen enstrümanlardır. Balon dilatatörlerin iki farklı şekli mevcuttur; pelvik ekstraperitoneal boşluk dilatasyonu amaçlı küre şeklindeki

balonlar ve retroperitoneal bölge dilatasyonu amaçlı ovoid şekilli balonlar.

2.b Port, Kanül ve Trokar Çeşitleri

Trokarlar gaz verilerek şişirilmiş periton boşluğuna veya retroperitona laparoskopik enstrümanların yerleştirilmesini ve gaz devamlılığını sağlayan enstrümanlardır. Genel olarak dışta kalan bir kılıf (kanül/port) ve bunun içindeki bıçaklı obturatörden oluşurlar. Çeşitli tek ve çok kullanımlık trokarlar mevcuttur. Çapları 3-20 mm, uzunlukları 5-20 cm arasında değişebilir. Uçları keskin ve künt uçlu olabilir. Tek yönlü valf veya çok girişli valf mekanizmasına sahip olabilirler.

Keskin uçlu olanlarda uç kısımdaki bıçak peritona doğru ilerlerken dokuları keser ancak güvenliliği düşüktür, komplikasyon riski yüksektir. Künt uçlu trokarlar ise fasyaları dilate ederek ilerler ve komplikasyon ihtimali daha düşüktür. Günümüzde artık künt uçlu trokarlar tercih edilmektedir.

Bazı künt uçlu trokarlar şişirilebilen balona sahiptir, trokar yerleştirildikten sonra şişirilen balon sayesinde CO2 sızıntısı en aza iner ve subkutan amfizem ihtimali en aza iner. Bazı trokarların dış kılıfı şeffaftır ve böylece içinden optik geçişi esnasında karın duvarı yapıları da görüntülenebilmektedir.

Visiport (optik trokar) trokarın girişi esnasında eş zamanlı olarak görüntü sağlaya-



Şekil 2. 10 mm ve 5 mm'lik tek kullanımlık trokarlar ve obturatorları



Şekil 3. 5 mm ve 10 mm'lik çok kullanımlık trokarlar ve obturatorları

bilen, 0° optiğe sahip keskin veya künt uçlu trokarlardır. Sadece 10 mm'lik enstrümanların geçişine izin veren iç çapa sahiptir.

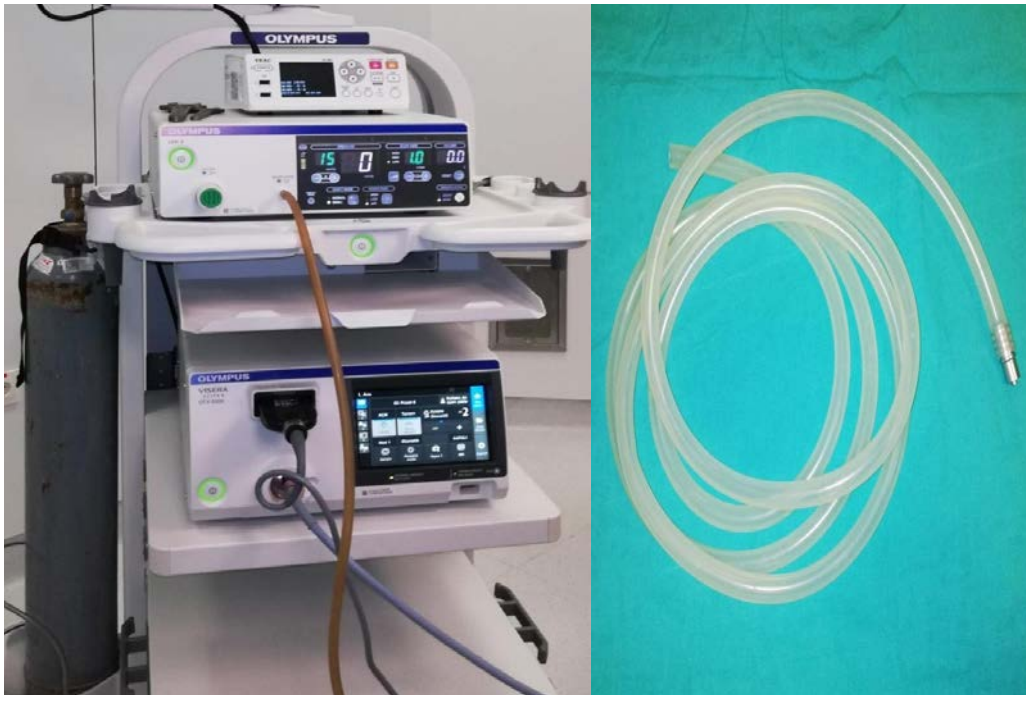
2.c İnsüflatörler

Pnömoperitoneum oluşturmak için kullanılan insüflatör sistemi, insüflatör, tüp ve gaz sisteminden oluşur. İnsüflatör gaz akışını kontrol eder, pnömoperitoneum oluşturulmasında, sağlanan basıncın devam ettirilmesinde ve intrabdominal basıncın sürekli izlenmesinde kullanılır. Genellikle 12-15 mmHg basınç kullanılmaktadır.

İnsüflasyonda kullanılan gazlar başlıca karbondioksit (CO2), nitrözoksit (N20), helyum (He), nitrojen ve oksijendir. En çok kullanılan, ucuz ve ulaşilabilir bir gaz olan CO_2, peritondan emilerek dolaşıma geçer, bu nedenle emboli riski düşüktür. Ancak asidoz, peritoneal irritasyon ve hiperkapniye sebep olabilir. N_2O ise lokal anestezik etkisinden dolayı avantajı olması ile beraber alevlenmeyi baskılamadığı için elektrokoterle kullanılamaması en büyük dezavantajıdır.

2.d Grasper ve Disektörler

Grasper ve disektörlerin çoğu 5 mm büyüklükte olup, 3-12 mm arasında değişen boyutlarda bulunmaktadır. Genel olarak kilitli/kilitsiz, tek yöne hareketli/çift yöne hareketli, döndürülebilen/döndürülemeyen formları mevcuttur. Uç kısımları ise künt, sivri, kavisli, düz şekilde olabilmektedir. Dokuların sıkıca kavranmasını sağlayan dişli veya tırtıklı grasperler olabildiği gibi,



Şekil 4. Gaz sistemi ve insfülatör



Şekil 5. Grasper, Right angle, Babcock

dokuların atravmatik şekilde manüplasyonunu sağlayan düz grasperlar da mevcuttur. Bazıları ise enerji kaynaklarına bağlanıp elektrokoter özellikleri sağlayabilmektedir.

2.e Portegüler/İğne tutucular

Laparoskopinin en zor taraflarından biri sütur atma ve düğümleme işlemidir. Laparoskopik portegülerin sabit çene kısmı ve



Şekil 6. Portegüler

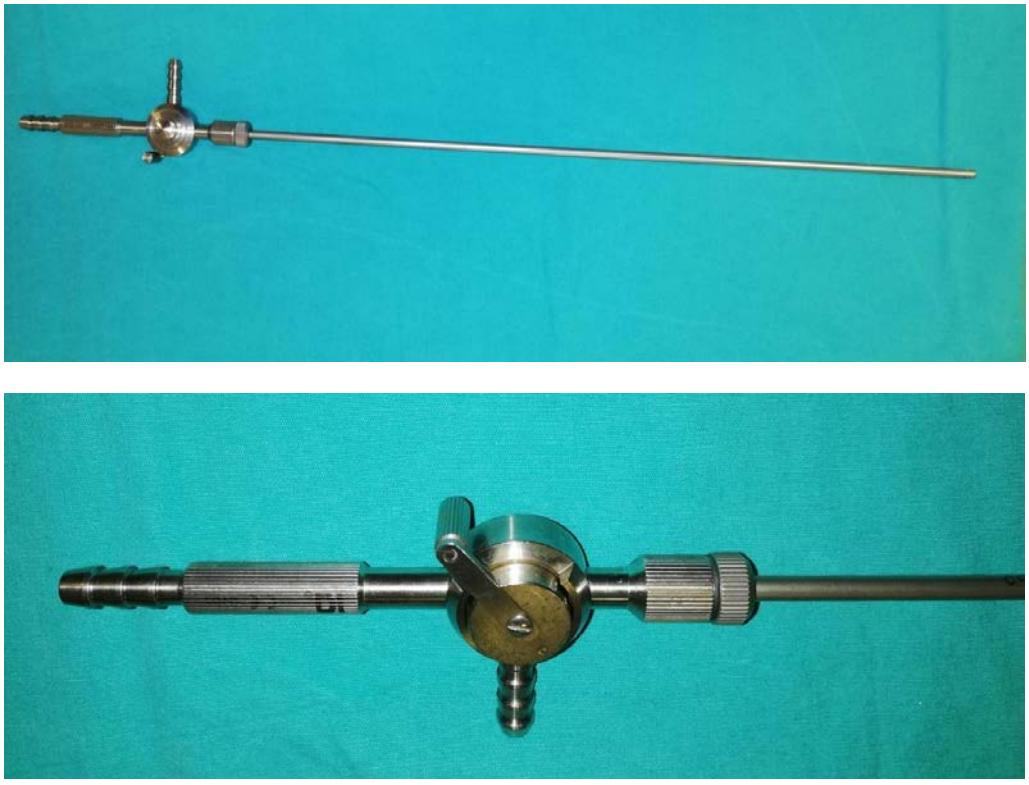
enstrümanın yaylı sapının sıkılması ile açılan çene kısmı vardır. Portegülerde iğneyi çeneleri arasında tutan bir kilit mekanizması vardır. Son zamanlarda rijit portegülere alternatif olarak artikülasyonlu (bükülebilen) portegüler de üretilmiştir. Bunlar sayesinde iğneye daha rahat açı verilebilmektedir.

2.f İrrigasyon ve Aspirasyon Enstrümanları

Hem aspirasyon hem de irrigasyon yeteneğine sahip tek bir enstrümanın kullanılması laparoskopide sıklıkla tercih edilmektedir. Aspirasyon da, irrigasyon da tek yollu bir musluk ya da yaylı bir trompet valfi ile kontrol edilir. İrrigasyon olarak en sık SF ya da ringerli laktat tercih edilir.

2.g Retraktörler

Retraktörler, laparoskopide doku veya organları cerrahi alandan uzak tutarak cerrahi alanın görüntülenmesine yardımcı olur. Vasküler diseksiyonda da önemli rol oynarlar. Farklı çeşit ve özelliklere sahip retraktörler mevcuttur. En basit retraktör tipi atravmatik uca sahip veya kavisli eyer şekline sahip metal bir bar şeklindedir. Yine 5 ya da 10 mm'lik laparoskopik fındık da diseksiyon ve retraksiyonda yararlıdır. En çok kullanılan retraktörler 3-4 parmaklı



Şekil 7. Aspiratör ve irrigatör

fan retraktörler, V-menteşe eklemli fan retraktörler, balon retraktörler, uçurtma tipi retraktörlerdir.

2.h Bulldog Klempler

Laparoskopik Bulldog ve Satinsky klempler, renal hilumun klemplenmesi için kullanılır. Renal arteri klemplemekte tek başına yeterli olsalar da, renal hilumun klemplenmesi için iki adet bulldog klemp kullanılmalıdır. Bulldog klemplerin uzaklaştırılmasında güçlük çekildiğinden bunların yerine genellikle satinsky klempler kullanılmaktadır. Ancak satinsky klemp kullanılması için ek port girişine ihtiyaç vardır.

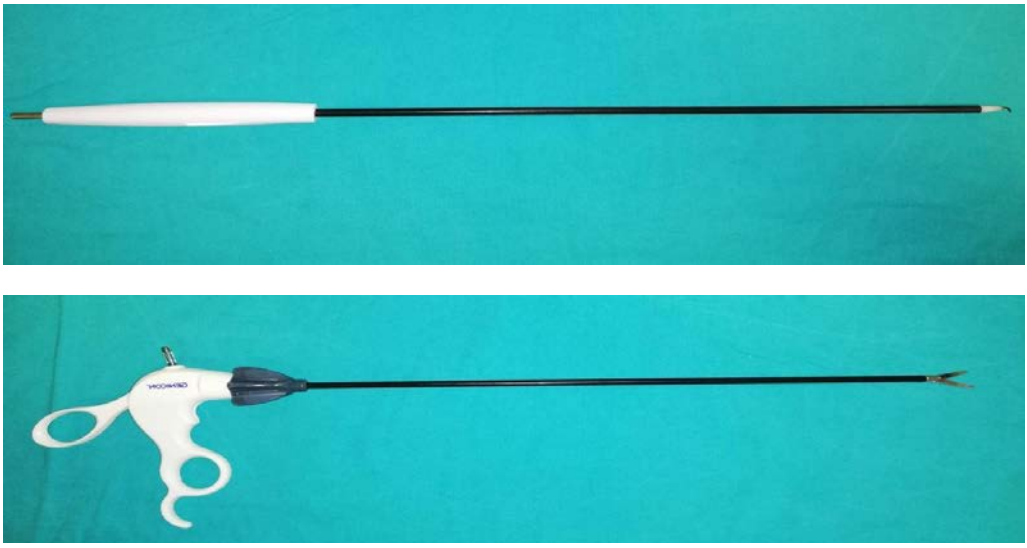
2.ı Makas ve Hook

Makaslar genellikle doku insizyonu ve suturların kesilmesi için kullanılır. Doku insizyonu makasa koter takılarak elektrocerrahi (sıcak) şeklinde yapılabildiği gibi mekanik (soğuk) olarak da yapılabilmektedir. Makasların rotasyon yaptırılabilen ve 90° ye kadar bükülebilen formları da mevcuttur.

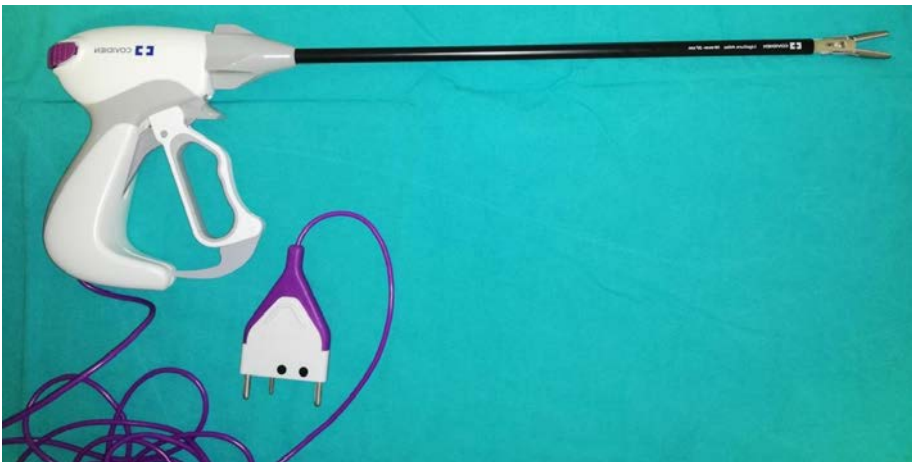
Hooklar monopolar koter ile çalışan ve ince diseksiyonda kullanılan enstrümanlardandır. Hızlı ve güvenli bir insizyon sağlar.

2.i Bipolar Elektrocerrahi Cihazları

Laparoskopik cerrahinin en önemli cihazlarından biri, az enerji harcayan ve çevre dokulara zarar vermeyen bipolar elektrocerrahi cihazlardır. Bu cihazların içinde en sık kullanılan Ligasure 5-10 mm'lik bir grasperin bipolar radyofrekans jeneratörüne bağlanmasından meydane gelen bir damar – mühürleme sistemidir. Yüksek akım ve düşük voltaj sonucu dişlerin sardığı dokuda, hızla doğal yapı kaybolup mühürleme meydana gelir. Böylece dokulara elektrik



Şekil 8. Hook ve Makas



Şekil 9. Ligasure

akımı verilmesi yakındaki dokularda daha az yanığa ve ısı hasarına sebebiyet verir. Böylece patoloğun spesmeni daha rahat değerledirmesini de sağlar.

2.j Stapler

Doku oklüzyonu ve kesilmesine yönelik çeşitli staplerlar mevcuttur. Kolay kullanılmaları eş zamanlı kesme ve kapama işlemi yapmaları en önemli avantajlarıdır. Ancak yüksek maliyetli ve en düşük 12 mm'lik trokar gereksinimleri ise dezavantajlarıdır. Çeşitli uzunluk ve kalınlığa sahip staplerler bulunmaktadır.

Her farklı kalınlık farklı bir renk ile kodlanmıştır. Örneğin 2 mm olanlar gri, 4.8 mm olanlar yeşil olarak renklendirilmiştir. Uç kısmı hareketli olup geniş manüplasyon yeteneğine sahip staplerlar bulunmaktadır. Stapler kullanılırken hedef dokunun olması gerektiği gibi işaretlerin proksimalinde olmasını sağlamak için stapler ateşlenmeden önce üzerindeki işaretlere dikkat edilmelidir. Daha önceden yerleştirilmiş klipslerin üstüne stapler uygulanmamalıdır.

2.k Klipsler

Genellikle polimer veya titanyum olmak üzere farklı klips çeşitleri mevcuttur. Titanyum klipslerin avantajları kolay kullanımları ve manyetize olmamalarıdır. 6-10 mm arasında değişen 5-10-12 mm'lik porta ihtiyaç duyan çeşitli klipsler vardır. Tek kullanımlıklara göre kendinden dolma ve çoklu ateşleme özelliği olan çok kullanımlıkları daha fazla tercih edilmektedir. Ayrıca absorbable yapıda sütur materyallerinin arkasına uygulanan ve doku yaklaştırılmasını iki hafta boyunca devam ettiren klips çeşitleri de mevcuttur.

3. GÖRÜNTÜLEME SİSTEMLERİ

Laparoskopik bir görüntüde 4 ögeye ihtiyaç vardır; laparoskopik teleskop, ışık kaynağı, kamera başlığı ve monitör.



Şekil 10. Hem-o-lock klips

Laparoskopik teleskoplarda en çok 30° lensler kullanılmakla beraber 0°-70° arası lensler de mevcuttur. Teleskoplar 2.7 –12 mm çapa sahiptirler. Rijit laparoskoplar olduğu gibi 90°'ye kadar defleksiyon yapabilen laparoskoplar da mevcuttur. Video monitörlerin büyüklüğü genellikle 15-30 " (inch) arasında değişmektedir. HD görüntü kalitesi sunan monitörler olmakla beraber maliyetleri yüksektir. Kamera sistemi bir kamera ile video monitörden meydana gelir. Günümüzde yüksek görüntü kalitesi ve renk çözünürlüğü sunan kameralar mevcuttur.

Florasan görüntüleme sistemleri kullanılarak teşhis ve diseksiyonda kolaylık sağlayan görüntüleme sitemleri mevcuttur. Bu görüntüleme yöntemleri sayesinde kanama, iskemi ve perfüzyon alanları farklı renklenmekte ve cerrahiyi kolaylaştırmaktadır.



Şekil 11. Laparoskopik kule sistemi



Şekil 12. 0°ve 30°Optikler ve ışık kaynağı kablosu

KAYNAKLAR

1. Partin AW, Peters CA, Kavoussi LR et al. Campbell Walsh Wein Urology 12th Edition: Elsevier Health Sciences; 2020.
2. Grabowski JE, Talamini MA. Physiological effects of pneumoperitoneum. J Gastrointest Surg. 2009 May;13(5):1009-16.
3. Park EY, Kwon JY, Kim KJ. Carbon dioxide embolism during laparoscopic surgery. Yonsei Med J. 2012 May;53(3):459-66.
4. Rane A,Kommu S, Eddy B et al. Clinical evaluation of a novel laparoscopic port (R-port) and evolution of the single laparoscopic port procedure (SLiPP). J. Endourol 2007;2 (Suppl. 1):22-23
5. Vilos GA, Ternamian A, Dempster et al. Laparoscopic entry: a review of techniques, technologies, and complications. J Obstet Gynaecol Can. 2007 May;29(5):433-447.
6. Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO et al. Blunt versus bladed trocars in laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Surg Endosc. 2013 Jul;27(7):2312-20.
7. Gurusamy KS, Vaughan J, Davidson BR. Low pressure versus standard pressure pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 18;(3).
8. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC et al. Systematic Review Reference Group; EAU Renal Cancer Guideline Panel. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. Eur Urol. 2012 Dec;62(6):1097-117.

Üst Üriner Sistem Laparoskopik Cerrahileri

İlhan GEÇİT, Ali BEYTUR, İbrahim TOPÇU

80 Bölüm

A. LAPAROSKOPİK ÜST ÜRİNER SİSTEM CERRAHİSİNDE TEMEL İLKELER

Laparoskopi son 30 yılda yaşanan teknolojik gelişmelerin ışığında üst üriner sistem cerrahisinde benign ve malign hastalıkların tedavisinde tercih edilen yöntem haline gelmiştir. İlk laparoskopik nefrektomi ameliyatı 1991 yılında Clayman ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır ve sonrasında diğer renal patolojilerde de uygulanmaya başlanmıştır. Bütün laparoskopik cerrahilerde olduğu gibi öncelikle hasta seçiminde kesin ve rölatif kontrendikasyonlara dikkat edilmesi oldukça önemlidir. Laparoskopik cerrahi için kesin kontrendikasyonların bazıları hastada koagülopati varlığı, intestinal obstrüksiyon, torakarların yerleştirileceği bölgede aktif enfeksiyon, masif hemoperitoneum ve yaygın peritonittir. Rölatif kontrendikasyonların bazıları ise morbid obezite, geçirilmiş abdominopelvik cerrahi öyküsü, pelvik fibrozis, organomegali, asit, gebelik, iliak arterde veya aortta anevrizmalar şeklindedir. Morbid obez olan hastalarda anatomik işaretler kaybolabilmekte, torakar yerleşimleri birbirine yakın olarak hareket alanını daraltabilmekte, daha uzun aletler ve daha yüksek basınç gerektirdiği için kompikasyon oranını arttırabilmektedir. Laparoskopik ameliyatlar genel anestezi altında yapılmaktadır. Hastanın kardiyak ve akciğer kapasitesi bu ameliyatlar için uygun olmalıdır. Çünkü pnömoperitonum esnasında venöz geri dönüş ve ventilasyon kısıtlanmaktadır. Her girişimsel işlemde olduğu gibi operasyon öncesinde hastanın onamının alınması dikkat edilmesi gereken bir başka önemli noktadır.

Laparoskopik yaklaşımların da çeşitleri bulunmaktadır, kabaca transperitoneal, retroperitoneal, el yardımlı, robot yardımlı, laparoskopik tek taraflı cerrahi (LESS) olarak çeşitlendirilebilir. Yöntemin seçimi hastanın durumuna ve cerrahın tecrübesine göre değişmektedir.

Transperitoneal laparoskopik cerrahiler öncesinde barsak temizliği yapılması önerilmekteyken, retroperitoneoskopi öncesi barsak hazırlığı genellikle gerekmemektedir. Bütün cerrahilerde olduğu gibi kanama

riskinin olduğu girişimlerden önce kan hazırlığı gerekmektedir.

Operasyonun hemen öncesinde uygun hasta pozisyonu, cerrahi takım ve ekipmanların uygun yerleşimi dikkat edilmesi gereken en önemli noktalardan biridir. Operasyon öncesi hastaya verilen pozisyon, girişten ameliyatın seyrine kadar her aşamayı etkilemektedir.

Retroperitoneal giriş için hastaya tam lateral dekübit poziyonu verilmeli, flank elevasyon sağlanmalıdır. Girişte hasson tekniği en çok kullanılan tekniktir. Giriş sonrasında parmak ile psoas kası üzerinde diseksiyon yapılır, ardından balon torakar yerleştirilerek 15-20 mmHG basınca kadar şişirilerek birkaç dakika kanama kontrolü için beklenir, içerisinden optik ile girilerek direk görüntü altında da şişirilebilmektedir. Retroperitonda olunduğundan emin olduktan sonra torokar yerleşimleri yapılmalıdır. Retroperitoneoskopi göreceli olarak kısıtlı bir çalışma alanı sağlamakla birlikte intraperitoneal temas olmadığı için postoperatif dönemde hasta konforu sağlamaktadır. Ancak iyi bir anatomik oryantasyon gerektirmektedir.

Transperitoneal yaklaşımda ise modifiye flank pozisyonunda operasyon bölgesi 30-45 derece yükseltilerek hastaya Veres iğnesi ile midklaviküler hat üzerinden umbilikus lateralinden, ipsilateral alt kadrandan veya 11. kot altından girilerek 15-20 mmHg pnömoperitoneum oluşturulur. Torakar yerleşimleri cerrahın tecrübesi ve hastaya göre değişmekle beraber; sol taraf için ipsilateral umblikus kenarından rektus lateraline 12 mm kamera portu yerleştirilir. İkinci 10 mm torakar umblikusa ve 5 mm torakar umblikus ve ksifoid arasına yerleştirilir. Sağ taraf için ise tüm portlar daha laterale kaydırılır ve genellikle uygun bir bölgeye dördüncü retraksiyon torakarı yerleştirilir. El yardımlı laparoskopide ise optik torakar girildikten sonra küçük bir insizyondan cerrah elini intraabdominal alana sokar ve açık cerrahinin de avantajlarını kullanarak (taktil his, diseksiyon retraksiyon ve hemostazis) operasyonu gerçekleştirir. LESS prosedüründe ise özel üretilen tek porttan bütün laparoskopik aletler girilerek yapılır.

İlk girişte veres iğnesi ile kapalı teknik kullanılabileceği gibi Hasson tekniği veya optik torakar da kullanılabilmektedir. Veres iğnesi kullanılarak yapılan girişlerde öncelikle enjektör ile aspirasyon yapılmalı ve gelen varsa içeriği kontrol edilmelidir. Ardından serum fizyolojik verilerek serbestçe gittiği gözlenmelidir. Hasson tekniğinde ise yaklaşık 1 cm'lik kesiden retraktörler yardımıyla peritona ulaşılır, ardından periton kesilerek boşluğuna ulaşılır ancak bu teknikte gaz kaçağı olabileceği için kesi olabildiğinde küçük olmalı veya askı sütürleri ile boşluklar kapatılmalıdır.

B. ÜROLOJİK MALİGNİTELERDE LAPAROSKOPİK CERRAHİ GİRİSİMLER

1) Laparoskopik Sürrenalektomi

Sürrenal bezin anatomik konumu ve derin yerleşimi nedeniyle açık cerrahi uygulamak oldukça zordur ve laparoskopik girişim kullanılabilecek önemli bir alternatiftir. Uzun yıllardır kullanılan laparoskopik sürrenalektomi, ilk olarak Gagner ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Adrenokortikal

karsinom haricinde endikasyonları benzer olmakla birlikte agresif özelliği nedeniyle, adrenokortikal karsinom cerrahi tedavisinde açık cerrahi ön plana çıkmaktadır. Ameliyat tekniğinde çalışma alanı daha geniş olduğu için daha çok transperitoneal yöntem önerilmektedir.

Sol adrenal cerrahi için mutlaka nasogastrik tüp yerleştirilmelidir. Hastaya tam lateral veya modifiye lateral (45-60 derece) pozisyon verilebilir. Abdomene daha önce anlatıldığı şekillerde giriş yapılır ve pnömoperitonum oluşturulur, ardından subcostal alana 2 adet 5 mm torakar yerleştirilir. İhtiyaca göre dördüncü torakar anterior aksiller çizgiye yerleştirilebilir. Yerleşimi takiben toldt hattı düşülerek kolon medialize edilir. Dalak ile böbrek ve kolon arasındaki ligamanlar kesilerek dalak süperiora doğru mobilize edilir. Bu aşamalarda mide ve diyaframın zarar görmemesine özen gösterilmelidir. Pankreas kuyruğu da diseke edildikten sonra sol adrenal bez açığa çıkmaktadır. Sol renal venin üst sınırı diseke edilerek ilerlenir ve distalde sol adrenal ven dalı görülür, diseke edilir ve klipslenerek kesilir. Adrenal doku frajil olduğu için grasper kullanılması kanama açısından sakıncalıdır. Adrenal bez çevre dokulardan koter veya ligasure yardımı ile diseke edilerek çevre dokulardan aldığı arteryal beslenmeler kesilir. Ardından doku torba içerisine alınarak kanama kontrolü yapılır ve operasyon sonlandırılır.

Sağ adrenal cerrahi için ise port yerleşimleri sol ile benzerdir, ihtiyaca göre ek port karaciğer ekartasyonu için süperomedial bölgeye yerleştirilir. Batına girildikten sonra ilk olarak karaciğerin triangular ligamanı, lateral ve inferiordan kesilir. Ardından kocher manevrası ile duodenum alandan uzaklaştırılır. Sonrasında inferior vena kava ve sağ adrenal bez görülür. Sağ adrenal ven direk inferior vena kavaya açıldığı için görülebilmektedir. Sağ adrenal ven diseke edilerek klipslenir ve kesilir. Ardından yine koter ve ligasure kullanılarak adrenal bez çevre dokulardan kesilir ve spesmen torbaya alınarak vücut dışına çıkarılır. İnsizyonlar kapatılarak ameliyat sonlandırılır.

Retroperitoneal cerrahi ise prone veya lateral pozisyonda yapılabilmektedir. İlk insizyon 12. kotun uç kısmına 11. kotun altına gelecek şekilde yapılır, katlar geçildikten sonra lumbodorsal fasya açılarak parmak ile psoas-gerota fasyası planına girilerek genişletilir. Ardından balon ile bu bölge genişletilerek kamera torakarı yerleştirilir. Ek olarak 2 torakar, iliak kanatın 2 parmak üzerinden yerleştirilerek operasyona başlanır. Sol tarafta renal arter distale doğru diseke edilir, bu esnada adrenal ven görülerek klipslenir ve kesilir. Sağ tarafta ise inferior vena kava takip edilerek adrenal ven bulunarak klipslenir ve kesilir. Adrenal bez çevre dokulardan diseke edilir, torbaya konularak dışarı alınır ve operasyon sonlandırılır.

2) Laparoskopik Renal Cerrahi

a) Laparoskopik Radikal Nefrektomi

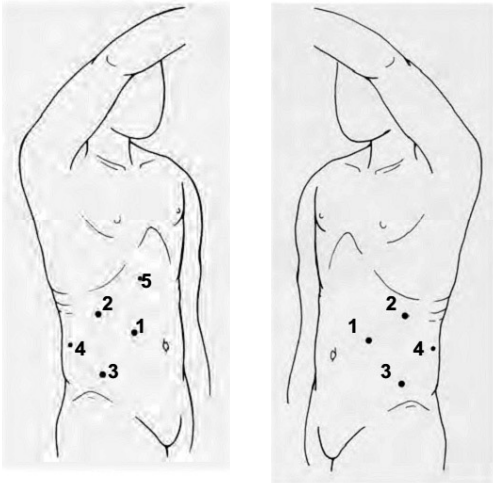
Laparoskopik radikal nefrektomi endikasyonları açık cerrahi ile aynıdır. 25 cm'e kadar olan kitlelerde dahi yapılabilmektedir. Ayrıca kompleks kitlelerde (vena kava invazyonu gibi) de cerrahın tecrübesine göre uygulanabilmektedir. Uzun zamandır altın

standart tedavi olarak kabul görmektedir. Onkolojik sonuçları bakımından açık cerrahiyle benzer sonuçları olan laparoskopik radikal nefrektomi operasyonunun morbidite, hastanede kalış süresi, kozmetik açıdan üstünlükleri mevcuttur.

Laparoskopik radikal nefrektomi için en uygun endikasyonlar T1(7cm) ve T2 (>7cm, böbreğe sınırlı) kistik veya solid kitlelerdir. Vena cava inferior trombüsü laprasokopik radikal nefrektomi için bir kontrendikasyon olarak bildirilmekle birlikte T3a ve T4 tümörler için güvenli olduğunu belirten seriler de mevcuttur. Renal ven invazyonu, renal ven ile vena cava inferior arasına klips konmasına olanak sağlıyorsa kontrendikasyon oluşturmamaktadır.

Transabdominal prosedürde hastaya tam lateral veya modifiye flank pozisyon verilerek gerçeklestirilir. Transabdominal laparoskopik cerrahide ilk giriş daha önce anlatılan tekniklerden herhangi birisi ile yapıldıktan sonra kamera portu ile girilir. Ardından görüntü altında ikinci ve üçüncü port midklaviküler hatta kosta kenarının 2 parmak altına ve midklaviküler hatta spina iliaka anterior superior'un 2 cm üzerine gelecek şekilde, kamera portu ile aralarında 4-5 parmak olacak şekilde eşkenar üçgen düzeninde yerleştirilir (Resim 1). Kolon muhakkak medialize edilmelidir. Sol taraftaki cerrahiler için tolt hattı böbreğin alt polünden başlanarak üst polü de geçerek dalağın arkasına kadar kesilir. Bu esnada diyafram ve mideye dikkat edilmelidir. İnferiorda yeterli kolon medializasyonu yapıldığına emin olunana kadar diseksiyona devam edilir, bu genellikle psoas kasının lateralize olduğu alana kadar olmaktadır. Lineakolik ligaman insize edilmelidir, bu insizyon esnasında pankreas kuyruğu ve dalağın hilumunun zarar görememesine dikkat edilmelidir. Ardından kolon ile böbrek arasındaki zayıf ligamanlar da insize edilerek kolon medializasyonu tamamlanır. Sağ taraftaki cerrahiler için ise, anterior aksiller hatta bir torakar daha girilerek özellikle karaciğer retraksiyonu için kullanılmalıdır. Sol taraf için anlatılan diseksiyonlar yapılır ancak sağ tarafta medial diseksiyon esnasında duodenuma termal hasar vermekten kaçınılmalıdır. Renal hilum ve vena kanayı görmek için duodenuma Kocher manevrası ile diseksiyon yapılabilir. Bu diseksiyonda böbrek bir alet yardımı ile lateralize edilir ve duodenum ile böbrek arasındaki ligamanlar soğuk makas ile kesilir.

Ardından her iki taraf için de operasyon planı benzerdir. Öncelikle böbreğin alt pol hizasından diseksiyon yapılarak psoas kası ve tendonu görülür, psoas medialden takip

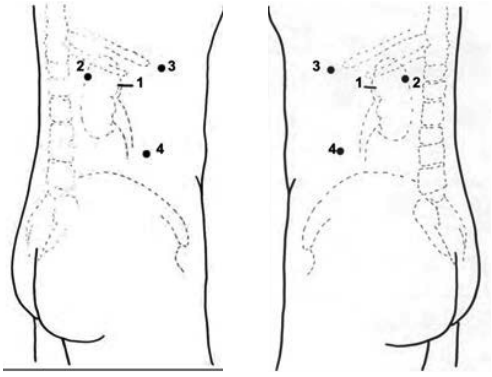


Resim 1. Transperitoneal laparoskopik üst üriner sistem cerrahilerinde sağ ve sol taraf port yerleşimleri

edilerek gonadal damarlar görülür, genellikle hemen arkasında da üreter izlenmektedir. Üreterde peristaltizmin görülmesi diğer yapılardan ayırmak için önemlidir. Üreter kaldırılarak böbrek alt polüne doğru diseksiyona devam edilir, bu diseksiyon esnasında psoas kasını görerek ilerlemek önemlidir. Renal hilus seviyesine gelindiğinde böbrek alt polden kaldırılarak nazik künt diseksiyonlar yapılarak renal arter ve ven görülmeye çalışılır. İhtiyaç olduğu durumlarda gonadal, lumbar ve aksesuar venler klipslenerek kesilir. Renal arter ve ven klipslenerek kesildikten sonra üst pol diseksiyonuna geçilir. Posterior ve süperiordan diseksiyona devam edilir, üst pol hizasında gerota fasyası açılarak adrenal-böbrek sınırına girilir ve diseksiyonlar ile adrenal ayrılır. Böbreğin lateral ligamanları da kesilerek tamamen serbestlenir, ardından üretere de klips yerleştirilerek böbrek organ torbasınıniçine alınır. Kanama kontrolü için basıncın 6-8 mmHg seviyesine indirilmesi önerilmektedir. Kanama olmadığından emin olunduktan sonra uygun insizyondan böbrek dışarı alınır. Tercihe göre de dren yerleştirilerek operasyon sonlandırılır.

Bazı cerrahlar, hilar diseksiyonda arter ve veni ayrı ayrı diseke etmek yerine, endovasküler stapler ile en blok damar kontrolü sağlamaktadırlar. Daha önceden bu yöntemde arterovenöz fistül gelişme olasılığı düşünülürken, 595 vakalık bir seride 2 yıllık takipte hiç AV fistül gelişmediği görülmüştür, güvenli bir alternatif olarak kullanılmaktadır.

Retroperitoneoskopi öncesinde hastaya tam lateral dekübit pozisyonu vermek ve müdahale edilecek böbreği eleve etmek oldukça önemlidir. Açık (Hasson) tekniği, retroperitoneal akses için en sık kullanılan tekniktir. Prosedür ilk olarak iliak kanatın 2 cm üstünden veya 12. kot anteriorundan midaksiller hat üzerinde olacak şekilde insizyon yapılarak retroperitona ulaşılır. Parmak ile künt diseksiyon yapıldıktan sonra balon torakar ile alan genişletilir. Kamera portu yerleştirilerek veya parmak kılavuzluğunda diğer iki port yerleştirilerek ameliyata devam edilir (Resim 2). Psoas kası üzerine kalacak şekilde böbrek üst polüne kadar diseksiyon yapılarak ilerlenir, renal hilusta arter görülerek klipslenerek kesilir. Anteriorunda renal ven görülerek klipslenir ve kesilir. Ardından üreter, medialde görülerek kesilir ve böbrek çevre dokulardan serbestlenerek torbaya konulur. Kanama kontrolünün ardından spesimen dışarı alınarak işleme son verilir. Retroperitoneal cerrahi esnasında periton medializasyonu gerekebilir, bu esnada peritonun açılmaması gereklidir, eğer açılma olursa da sütüre edilmelidir.



Resim 2. Retroperitoneal laparoskopik üst üriner sistem cerrahilerinde sağ ve sol taraf port yerleşimleri

Retroperitoneoskopi transperitoneal yaklaşımla karşılaştırıldığında ciddi anatomik tecrübe gerektirmekte ve kısıtlı bir çalışma alanı sağlamaktadır.

b) Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi

Özellikle son dönemde görüntüleme yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşması ile küçük renal kitlelerin tanısında artış meydana gelmiştir. Özellikle kitlenin çıkarılmasının mümkün olduğu olgularda parsiyel nefrektominin tercih edilmesi hasta açısından oldukça avantajlıdır. Son dönemdeki çalışmaların sonuçlarına göre parsiyel nefrektomi ile radikal nefrektominin onkolojik sonuçları açısında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Operasyon öncesinde görüntüleme yöntemleri kullanılarak, damar sayıları ve anatomik seyirleri dikkatli bir şekilde ortaya konulmalıdır. Intraoperatif ultrasonografi imkânı bulunuyorsa kitlenin sınırları ayrıntılı bir şekilde ortaya konulabilmektedir. Preoperatif görüntülemede ayrıca tümörün boyutu, lokalizasyonu, endofitik özelliği ve toplayıcı sistem ile ilişkisi ayrıntılı bir sekilde incelenmelidir. Tümör büyüklüğü ameliyat şeklinin belirlenmesinde tek başına yeterli değildir. Bu amaçla çeşitli skorlama sistemleri tanımlanmıştır. **R.E.N.A.L. nefrometri skorlama sistemi**, **PADUA skorlama sistemi** ve **C Indeksi** kullanılan sistemler arasında yer almaktadır. R.E.N.A.L. nefrometri skoru 10-12 olanlar, PADUA skoru 8'in üzerinde olanlar ve C indeksi 1'in altında olanlar kompleks tümörler olarak nitelendirilmektedir.

Kesin kontrendikasyonları arasında; renal ven ve/veya vena kava inferior trombozu, düzeltilemeyen kanama diyatezi ve aynı böbrekte birden fazla tümör bulunması sayılırken, morbid obezite, böbrek fonksiyonlarında bozukluk, lenfadenopati, kanama bozukluğu göreceli kontrendikasyonlardır.

Cerrahi sırasında soğuk ve sıcak iskemi yöntemleri kullanılabilmektedir ancak sıcak iskemi süresinin 30 dakikayı asmaması önerilmektedir. Ayrıca erken klemp açma tekniği (hemostatik ajan kullanımı ve kanayan damarların dikilmesi) ve sıfır iskemi yöntemleri de kullanılabilmektedir. Tümör eksizyonunda soğuk bıçak kullanılması önerilir. Taban biyopsi, frozen inceleme ile son patoloji uyumsuzluğu gösterilen birçok çalışma bulunması sebebiyle rutin olarak uygulanmamaktadır.

Uygulama tekniğinde ise transperitoneal veya retropetironeal olarak daha önceden laparoskopik radikal nefrektomi bölümünde anlatıldığı şekilde giriş ve port yerleşimi yapılır. Renal hilusa benzer şekilde ulaşılarak arter ve ven serbestlenir. Sonrasında kitle üzerindeki gerota fasyası açılarak kitle açığa çıkarılır, kitle sınırlarından 3 mm sağlam dokuyu içerecek şekilde kitle çevresine işaretleme yapılır. Ardından renal artere ve gerekirse renal vene geçici klempler yerleştirilerek kitle eksizyonu yapılır, kanama kontrolü ve primer onarım sonrasında klempler açılarak kanama açısından kontrol yapılır. Sonrasında dren yerleştirilerek işlem sonlandırılır.

C) BENİGN ÜROLOJİK PATOLOJİLER İÇİN LAPAROSKOPİK CERRAHİ GİRİSİMLER

1. Laparoskopik Renal Kist Eksizyonu

Basit renal kistler sık görülmekle birlikte çoğunluğu cerrahi girişim gerektirmemek-

tedir. Tek/multiple veya unilateral/bilateral olabilmektedirler, sayı ve boyutları yaşla beraber artmaktadır. Basit kistler genellikle kazanılmış patolojilerdir ve asemptomatiktir. Kistler bilateral, multiple ve erken başlangıçlı ise polikistik böbrek hastalığı, Von Hippeli Lindau sendromu ve tüberoskleroz gibi genetik hastalıkları göz önünde bulundurmak gereklidir. Kistlerin tanısında ultrasonografi kullanılmaktadır ancak şüpheli kistlerde bilgisayarlı tomografi kullanılarak daha detaylı inceleme yapılmalıdır. Kiste bağlı ağrı, enfeksiyon, obstrüksiyon veya malignensi şüphesinde cerrahi girişim gerekmektedir. Özellikle ağrıya neden olan kistlerin tedavisinde iğne aspirasyonu ve sonrasında gerekliyse sklerozan ajan enjeksiyonu yeterli olmaktadır. Bazı durumlarda ise laparoskopik veya açık kist rezeksiyonu tercih edilmektedir. Laparoskopik cerrahide transperitoneal veya retroperitoneal girişim ile kiste dekortikasyon yapılmaktadır. Malignensi şüphesi olduğu durumlarda eksplorasyon/biyopsi yapılabilir, sonuca göre parsiyel veya radikal nefrektomi yapılmalıdır.

Kistler Bosniak kist sınıflandırmasına ayrılmışlardır (Tablo 1). Tip I ve II kistler genellikle önemsiz iken, Tip IIF kistler takip gerektirmekte, Tip III ve Tip IV kistler için ise cerrahi ön plana çıkmaktadır.

Cerrahi prosedürde böbrek daha önce anlatıldığı şekilde mobilize edilir, ardından kist üzerindeki gerota fasyası açılarak kist görülür ve insize edilerek içeriği aspire edilir. Ardından insizyon genişletilerek kist içerisi ek patolojiler açısından değerlendirilir. Sonrasında böbrek parankim sınırından kist yaprakları kesilerek dışarı alınır. Kist duvarı fulgure edilir ancak kist yüzeyinde elektrokoter kullanılmamalıdır. Çünkü kist yüzeyinin arkasından toplayıcı sistem açılabilir, eğer açılırsa da süture edilmeli, drenaj kateteri ve duruma göre dj stent yerleştirilmelidir.

Tablo 1. Renal kistlerin Bosniak Sınıflaması

Bosniak Sınıfı	Açıklama
Bosniak Tip 1	Basit kist, anekoik, seçilemeyen duvar, yuvarlak şekilli Malignite oranı %: ~0
Bosniak Tip 2	Minimal kompleks, tek ve ince septalı, kalsifikasyon minimal olabilir. Malignite oranı %: ~0
Bosniak Tip 2F	Minimal kompleks ancak takip gerektirir, ince septalı, kalın kalsifikasyon, hiperdens BT'de hiperdens kistin 2F olabilmesi için; - >3cm olmalı - Duvarın en azından 1/4'ü izlenebilmeli(dolayısıyla egzofitik olmalı) - Kontrast tutulumu olmamalı USG / BT takibi gerekir Malignite oranı %: ~5
Bosniak Tip 3	Belirsiz, kalın veya birçok septalı, mural nodül, BT'de hiperdens Tedavi / Takibi parsiyel nefrektomi veya yaşlılarda RF ablasyon
Bosniak Tip 4	Kesinlikle malign, kistik alanlar içeren solid kitle Tedavi parsiyel nefrektomi / total nefrektomi Malignite oranı %: ~100

2. Laparoskopik Basit Nefrektomi

Kronik pyelonefrit, obstruktif veya reflü nefropatisi, renal tüberkülozis, multikistik displastik böbrek hastalığı, renovasküler hipertansiyon, afonksiyone böbrek gibi benign böbrek hastalıklarında uygulanabilmektedir. Özellikle kronik pyelonefrit veya ksantogronülamatöz pyelonefrit gibi hastalıklarda perinefrik adezyon, doku planlarının kaybı gibi durumlarla sık karşılaşıldığı için komplikasyon riski açık cerrahiden daha fazladır.

Prosedür laparoskopik radikal nefrektomide anlatıldığı gibi transperitoneal veya retroperitoneal olarak aynı adımlar izlenerek yapılır. Ek olarak gerota fasyasının korunmasına gerek yoktur, diseksiyonun zor olduğu durumlarda kapsül üzerinden diseksiyon ile operasyon yapılabilmektedir.

3. Laparoskopik Donör Nefrektomi

Renal transplantasyon, son dönem böbrek yetmezliğinin en iyi tedavi şeklidir. Laparoskopik donör nefrektomi ilk olarak Ratner tarafından 1995 yılında gerçekleştirilmiştir. Laparoskopik donör nefrektomi, donör için morbidite ve postoperatif sonuçlar açısından daha avantajlı olduğundan dolayı standart yöntem haline gelmiştir. Sag renal venin kısa olması, transplantasyonda sağ böbreğin kullanılmasını zorlaştırdığından dolayı, daha çok sol donör nefrektomi yapılmaktadır. Transperitoneal ve retroperitoneal yaklaşımlar kullanılabileceği gibi, günümüzde ülkemizde ve tüm dünyada genellikle transperitoneal yaklaşım tercih edilmektedir.

Port giriş yerleri klasik böbrek cerrahisi ile benzerlik göstermektedir. Laparoskopik radikal nefrektomide uygulanan adımlar takip edilir ancak renal arter endovasküler klips ile kapatılmalıdır.

4. Laparoskopik Piyeloplasti

Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu, böbrekten proksimal üretere idrar geçişinin engellenmesi durumudur. Bu obstrüksiyon; böbrekteki basıncın artışı, hidronefroz ve ileri dönemde progresif renal fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanabilir. Prenatal hidronefrozun en sık sebebi olmakla birlikte sporadik olarak 1/750-1500 canlı doğumda izlenmektedir. Erkek kadın oranı 2:1 seklindedir ve sol tarafta görülme sıklığı 2/3'tür. Bilateral vakalar ise %10-46 arasındadır. Açık dismembered piyeloplasti, Anderson ve Hynes tarafından 1949 yılında tanımlanmış olup, ilk defa 1993 yılında Schuessler tarafından laparoskopik yöntem kullanılarak yapılmıştır. Üreteropelvik bileşke darlığı semptomları arasında; yan ağrısı, bulantı, kusma, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonuna bağlı bulgular, bu patolojiye sekonder tas gelişimi ve bulguları yer almaktadır. Üreteropelvik bileşke darlıklarının tedavisinde geçmişte standart yöntem olarak kullanılan açık pyeloplasti operasyonu, postoperatif morbidite nedeniyle yerini laparoskopik cerrahiye bırakmıştır. Genellikle 4 port laparoskopik piyeloplasti operasyonunu gerçekleştirmek için yeterlidir fakat bazı vakalarda özellikle sağ piyeloplasti operasyonunda karaciğer ekartasyonu için ek besinci port gerekebilmektedir. Ayrıca preoperatif görüntüleme (bölge anatomisi, malignite ekartasyonu, çaprazlayan damar varlığı ve dar segmentin gösterilmesi için) gereklidir. Operasyon,

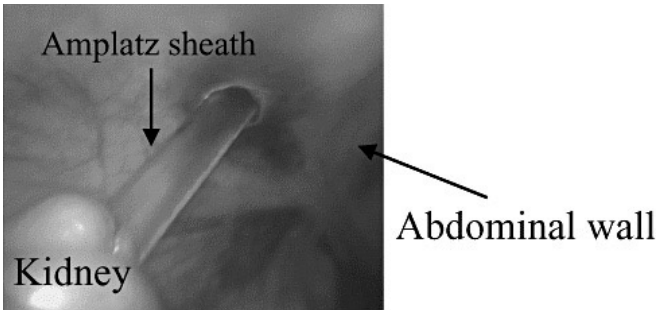
tercihe göre transperitoneal veya retroperitoneal olarak gerçekleştirilebilir. Laparoskopik operasyon, açık operasyonda olduğu gibi dar segmentin eksizyonu, üreterin spatülize edilmesi ve re-anastomoz prensibine dayanır. Diğer laparoskopik operasyonlarla karşılaştırıldığında rekonstrüktif bir operasyon olmasından dolayı ciddi bir cerrahi tecrübe gerektirmektedir.

5. Laparoskopi Yardımlı Perkütan Nefrolitotomi

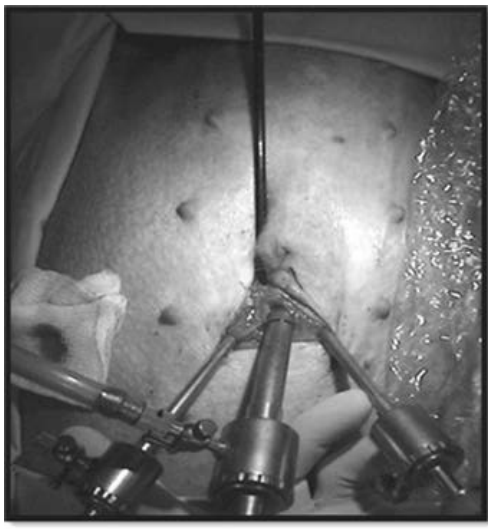
Ektopik böbreklerde mevcut olan böbrek taşlarının cerrahi tedavisi çoğu zaman zordur. ESWL, açık cerrahi, üreteroskopi, perkütan girişimler ve laparoskopik cerrahiler yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle pelvik yerleşimli böbreğe direk perkütan girişim komşu organ yaralanmaları açısından oldukça risklidir. Supra-umblikal yerleştirilen 10 mm port ve rektus abdominis kaslarının sağ ve sol kenarından yerleştirilecek sekonder 5 mm port yardımıyla, böbreğin vizüalize edilmesini takiben, retrograde olarak verilecek kontrast madde, ardından yapılacak ponksiyon yardımı ile böbrek toplayıcı sistemine ulaşılır ve kılavuz tel üzerinden yapılacak dilatasyon ve yerleştirilecek akses kılıf üzerinden nefroskop ile girilerek taşlara müdahale edilir (Resim 3). Ardından nefrostomi ve port yardımı ile dren yerleştirilmesini takiben operasyon sonlandırılır.

6. Laparoskopik Üreterolitotomi ve Pyelolitotomi

Özellikle son dönemdeki teknolojik gelişmelerin eşliğinde üriner sistem taş hastalığı tedavisinde fleksible, rijit ve semirijit üreterorenoskopinin yanı sıra perkütan nefrolitotomi yöntemleri başta gelse de, özellikle büyük boyutlu üreter ve böbrek taşlarında açık cerrahinin bir alternatifi olarak laparoskopik taş cerrahisi kullanılabilmektedir. Laparoskopik üreterolitotomi sırasında mevcut renal pelvis taşlarına yönelik eş zamanlı girişimler yapılabilmektedir. Laparoskopi portu kullanılarak fleksible üreterorenoskopi yardımı ile renal pelvise ulaşılabilmekte ve lazer yardımı ile mevcut pelvis taşlarına müdahale edilebilmektedir. Sahin ve arkadaşları tarafından yapılan 161 hastadan oluşan bir çalışmada, 19 hastada eş zamanlı olarak böbrek taşı tespit edilmiş ve fleksible üreterorenoskopi yardımı ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Laparoskopik



Resim 3. Laparoskopi yardımlı perkütan giriş esnasında amplatz sheath yerleştirilmesi



Resim 4. LESS prosedürü

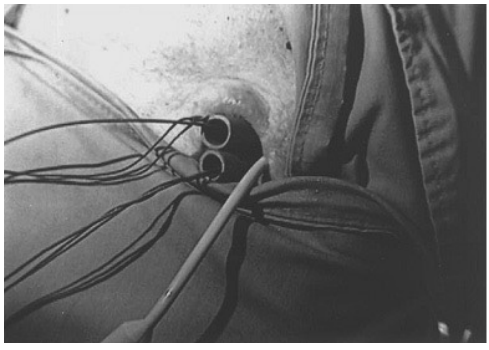
üreterolitotomi operasyonu için retroperitoneal veya transperitoneal girişim tercih edilebilmektedir. Fakat geçirilmiş retroperitoneal cerrahi, transperitoneal girişim tercihini ön plana çıkarmaktadır.

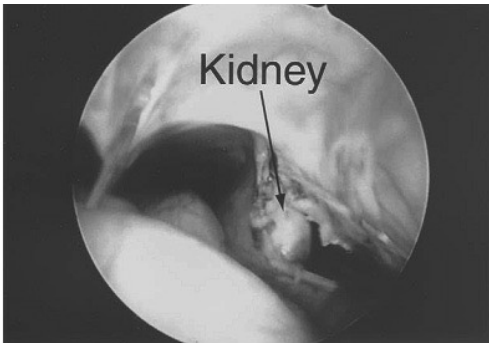
D. LAPARO-ENDOSKOPİK TEK PORT CERRAHİ (LESS)

Laparo-endoskopik tek port cerrahi (LESS), küçük bir insizyondan tek port kullanılarak yapılan veya bir lokasyonda toplanan, küçük insizyonlar kullanılarak gerçekleştirilen bir cerrahi tekniktir (Resim 4). İnsizyon tercihen umblikustan yapılmaktadır. Hasta açısından oldukça avantajlı olan LESS yöntemi ciddi bir laparoskopik tecrübe gerektirmektedir.

E. DOĞAL ORİFİS TRANSLÜMİNAL ENDOSKOPİK CERRAHİ (NOTES)

Laparoskopinin ilk tanımından sonra abdominal kaviteye girişim için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. NOTES; ağız, vajina, üretra ve anüs gibi doğal orifislerden abdominal akses imkânı sağlamaktadır (Resim 5). İlk deneysel NOTES girişimi, Gettman ve arkadaşları tarafından 2002 yılında bildirilmiş ve ilk transvajinal laparoskopik nefrektomi gerçekleştirilmiştir. Takiben iki yıl sonra Kalloo ve arkadaşları, peritonun transgastrik eksplorasyonu konusundaki tecrübelerini yayınlamışlardır. Sonrasında endoskopik translüminal yaklaşımlar geniş kullanım alanı bulmuştur. Potansiyel faydaları arasında abdominal skar bulunmaması, daha az postoperatif ağrı, daha kısa iyileşme süresi bulunmaktadır. Halen bazı





Resim 5. Transvajinal laparoskopik cerrahi

zorlukları mevcuttur. Akses alanı, viseral kapatma metodu, enfeksiyon riski, sütur teknolojisi bunlardan bazılarıdır.

KAYNAKLAR

1. Rosenblatt A, Bollens R, Espinoza Cohen B. Fundamentals of laparoscopic surgery. Manual of Laparoscopic Urology. 2008:p3-17.
2. McDougall EM, Finley D, Clayman RV et al. Basic Urologic Laparoscopy Handbook.
3. Whalley DG, Berrigan MJ. Anesthesia for radical prostatectomy, cystectomy, nephrectomy, pheochromocytoma, and laparoscopic procedures. *Anesthesiol Clin North America*. 2000;18(4):899–917 [x].
4. Chiang PH, Yu CJ, Lee WC, Wang HJ, Hsu WC. Comparison of retroperitoneoscopic and transperitoneal laparoscopic adrenalectomy for right-sided benign tumors:a single-institute experience. Urol Int. 2015;94(2):144-8. PMID: 25613550.
5. Brix D, Allolio B, Fenske W, et al. German Adrenocort ical Carcinoma Registry Group. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. Eur Urol. 2010;58(4):609-15. PMID: 20580485
6. Winfield HN, Hamilton BD, Bravo EL, Novick AC. Laparoscopic adrenalectomy: the preferred choice? A comparison to open adrenalectomy. J Urol. 1998;160(2):325-9.
7. Schulick RD, Brennan MF. Adrenocortical carcinoma. World J Urol. 1999;17(1):26-34. Review. PMID: 10096148
8. Berger A, Brandina R, Atalla MA, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. *J Urol*. 2009;182(5):2172–2176.
9. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, et al. Laparoscopic nephrectomy. N Engl J Med. 1991;324(19):1370-1. PMID: 1826761.
10. Ono Y, Hattori R, Gotoh M, Yoshino Y, Yoshikawa Y, Kamihira O. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: the standard of care already? Curr Opin Urol. 2005;15(2):75-8. PMID: 15725928
11. Steinnerd LE, Vardi IY, Bhayani SB. Laparoscopic radical nephrectomy for renal carcinoma with known level I renal vein tumor thrombus. Urology. 2007;69(4):662-5. PMID: 17445647.
12. Ouellet S1, Carmel M, Martel A, Sabbagh R. Perioperat ive outcomes for laparoscopic radical nephrectomies performed on 10 cm tumors. Can J Urol. 2014;21(5):7487-95. PMID: 25347376.
13. Chertin B, Benjamin S, Reissman P, et al. Transperitoneal laparoscopic radical nephrectomy is an eiective procedure for large (more than 7 cm) renal masses. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2009;19(4):353-5. PMID: 19692891.
14. Garg M, Singh V, Sinha RJ, Sharma P. Prospective randomized comparison of transperitoneal vs retroperitoneal laparoscopic simple nephrectomy. Urology. 2014;84(2):335-9. PMID: 24975713
15. Lai WS, Rais-Bahrami S. Safety and efficacy of en bloc renal hilar vascular staple ligation: a meta-analysis. *J Urol*. 2017;197(1):175–181
16. Dursun F, Malkoc E. Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi. Derman Kitap Bölümü. Sf 55-71.
17. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al. UCAN Systematic Review Reference Group.; EAU Renal Cancer Guideline Panel. Systematic review of perioperative and quality of life outcomes following surgical management of localised renal cancer. Eur Urol. 2012;62(6):1097-117. PMID: 22841673.
18. Russo P, Huang W. The medical and oncological rationale for partial nephrectomy for the treatment of T1 renal cortical tumors. Urol Clin North Am. 2008;35(4):635-43; vii. PMID: 18992617.
19. Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. J Urol. 2010;183(2):473-9. PMID: 20006866.
20. Lane BR, Novick AC, Babineau D, Fergany AF, Kaouk JH, Gill IS. Comparison of laparoscopic and open part ial nephrectomy for tumor in a solitary kidney. J Urol. 2008;179(3):847-51;852. PMID: 18221958.
21. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A Comprehensive Standardized System for Quantitating Renal Tumor Size, Location and Depth. Journal of Urology. 2009;182(3): 844-853.
22. Ficarra V, Novara G, Secco S, et al. Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) Classification of Renal Tumours in Patients who are Candidates for Nephron-Sparing Surgery. European Urology, 2009; 56(5):786-793.
23. Rane A. Laparoscopic management of symptomatic simple renal cysts. *Int Urol Nephrol*. 2004;36(1):5–9.
24. Mathew J, Al-Marhoon M, Machado N, William R, Rahman K. Laparoscopic deroofing of large renal simple cysts causing gastric symptoms. Sultan Qaboos Univ Med J. 2007;7(2):139-44.
25. Bosniaki MA. The use of thei Bosniaki classification system for renal cysts and cystic tumors. J Urol. 1997 May;157(5):1852-3.
26. Gupta NP, Gautam G. Laparoscopic nephrectomy for benign non functioning kidneys. *J Minim Access Surg*. 2005;1(4):149–154.
27. Gupta NP, Agrawal AK, Sood S. Tubercular pyelonephritic nonfunctioning kidney–another relative contraindication for laparoscopic nephrectomy: a case report. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 1997;7(2):131–134.

28. Tugcu V, Sahin S, Yigitbası I, Sener NC, Akbay FG, Tasçı AI. Laparoscopic donor nephrectomy, complications and management: a single center experience. Turk J Urol. 2017;43(1):93-97.
29. Schuessler WW, Grune MT, Tecuanhuey LV, Preminger GM. Laparoscopic dismembered pyeloplasty. J Urol. 1993;150(6):1795-9. PMID: 8230507.
30. Rivas JG, Gregorio SA y, Eastmond MAP, et al. Transperitoneal laparoscopic pyeloplasty in the treatment of ureteropelvic junction obstruction :Central European Journal of Urology. 2013;66(3):361-366. doi:10.5173/ceju.2013.03.art31.
31. Mousavi-Bahar, S. H., Amir-Zargar, M. A. and Gholamreza ie, H. R. (2008), laparoscopic assisted percutaneous nephrolithotomy in ectopic pelvic kidneys. International Journal of Urology, 15: 276–278. doi:10.1111/j.1442- 2042.2007.01985.x
32. Sahin S, Resorlu B, Atar FA, Eksi M, Sener NC, Tugcu V. Laparoscopic Ureterolithotomy with Concomitant Pyelolithotomy Using Flexible Cystoscope. Urol J. 2016;13(5):2833-2836. PMID: 27734424
33. El-Moula MG, Abdallah A, El-Anany F, et al. Laparoscopic ureterolithotomy: our experience with 74 cases. Int J Urol. 2008;15(7):593-7. PMID:18479354.
34. Müller EM, Cavazzola LT, Machado Grossi JV, Mariano MB, Morales C, Brun M. Training for laparoendoscopic single-site surgery (LESS). Int J Surg.i 2010;8(1):64-8.
35. Gettman MT, Lotan Y, Napper CA, Cadeddu JA. Transvaginal laparoscopic nephrectomy: development and feasibility in the porcine model. Urology, 59 (2002), pp. 446–450
36. Kalloo AN, Singh VK, Jagannath SB, *et al.* Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. Gastrointest Endosc, 60 (2004), pp. 114–117

Alt Üriner Sistem Laparoskopik Cerrahileri

Enis Mert YORULMAZ, Yiğit AKIN

81 Bölüm

Günümüz cerrahi uygulama yöntemlerindeki teknolojiye paralel gelişme, minimal invaziv cerrahi yöntemlerde de baş döndürücü hızla devam etmektedir. Robotik cerrahinin kullanıma girmesi ile bir basamak üste geçen bu metotlar ve yeni robotların geliştirilmesi ile farklı bir yön almıştır. Sadece bir robot değil artık farklı robotlar ile yapılan aynı cerrahi prosedürlerin karşılaştırıldığı makaleler literatürde yerini almaktadır. Diğer taraftan robotik cerrahi metotların maliyet ve bakım masrafları halen tüm kliniklerde bu yöntemin yaygınlaşması önündeki sadece birkaç nedenden biridir ve halen minimal invaziv cerrahi yöntemler için ekipman sağlayan sektör, laparoskopik görüntüleme ve el aletleri için yüksek bütçeli yatırımlarına devam etmektedir. Ek olarak halen laparoskopik ürolojik cerrahi metotlar için yeni tanımlanan cerrahi yaklaşımlar literatüre girmektedir. İçinde bulunduğumuz bu dönemde birçok gelişmiş klinikte laparoskopik yöntemler standart cerrahi prosedür halinde kullanımdadır ve robotik yöntemlerin olmadığı kliniklerde minimal invaziv ürolojik cerrahi prosedürler olarak uygulanabilir, cerrahi tekniği aktarımının sağlanabildiği güçlü bir alternatif olarak kabul edilmektedir. Tüm bunların ışığında alt üriner sistemin laparoskopik cerrahi tedavi metotlarını güncel literatür eşliğinde değerlendirdik.

Minimal invaziv ürolojik cerrahi prosedürler, 1991 yılında Clayman ve ark'nın yaptığı çalışmalarla birlikte hız kazanmıştır (1). Açık cerrahiye oranla hastanede kalış süresi, postoperatif ağrı, kozmetik sonuçların daha iyi olması laparoskopik cerrahiye olan ilgiyi daha da artırmıştır. Laparoskopik cerrahide artan tecrübe ve kullanılan enstrümanların gelişimi ile birlikte laparoskopik cerrahi birçok cerrahi prosedürde standart tedavi haline gelmiştir. Günlük pratiğimizde uygulama sırası ile güncel literatür eşliğinde prostat kanseri, mesane kanseri, bening prostat hiperplazisi, üreteroneosistostomi, vezikovajinal fistül onarımı ve divertkülektomi tedavileri ele alındı.

LAPAROSKOPİK RADİKAL PROSTATEKTOMİ

Prostat kanseri, ülkemizde erkeklerde en sık teşhis edilen ikinci kanserdir ve 2012 yılında dünya çapında tahmini 1,1 milyon teşhis ile teşhis edilen tüm kanserlerin %15'ini oluşturmaktadır (2). Prostat spesifik antijen (PSA)'in kullanıma girmesiyle birlikte lokalize prostat kanseri tanısı artmıştır, günümüzde prostat kanseri tanısı alan hastaların %90'ı lokalize prostat kanseridir (3). Lokalize prostat kanseri tedavisinde radikal prostatektomi altın standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir (4).

Radikal prostatektomide laparoskopik yaklaşım ilk olarak 1997 yılında Schuessler ve ark. Tarafından gerçekleştirilmiştir (5). Laparoskopik radikal prostatekomi (LRP), son zamanlarda deneyimli büyük merkezlerde, açık retropubik prostatektomiye alternatif ve standart tedavi haline gelmiştir. LRP'de yaşam boyu onkolojik sonuçlar kontrol altında tutulabilmekle birlikte; ameliyata bağlı morbiditeyi azaltmak, kontinans ve potensi korumak mümkün olmaktadır. Transperitoneal LRP üstün sonuçlar göstermiştir, ardından ekstraperitoneal LRP (eLRP) tanımlanmıştır. eLRP'de intraabdominal komplikasyonların olmaması, alışılagelen açık cerrahinin laparoskopik yöntemle yapılması daha da ilgi çekici olması nedenidir. Konvansiyonel LRP ve eLRP en az 5-6 trokar ile gerçekleştirilerken kliniğimizden dünya literatürüne tanımlanan sadece 3 trokar ile eLRP kolay uygulanabilirliği ve tekniğin kolay aktarımı ile literatürde ve klinik uygulamalarda öne çıkmaktadır (6).

Ameliyat Öncesi Hazırlık

Tüm laparoskopik girişimlerde olabilecek kardiyak ve pulmoner komplikasyonları önlemek amacı ile hasta preoperatif dönemde detaylı olarak değerlendirilmelidir. Rektal temizlik lavman ile yapılabilmekte fakat mutlak şart bir durum değildir. Tromboemboli profilaksisi her hastaya uygulanmalıdır. Hastalara 1. veya 2. kuşak sefalosporin ile antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır. Laparoskopik cerrahinin mutlak kontraendikasyonları olan düzeltilemeyen koagülopati, batın duvarında enfeksiyon, batın içi yaygın kanama ve yaygın peritonit bu cerrahi prosedürde de geçerli durumlardır. Geçirilmiş alt batın cerrahisi veya radyoterapi öyküsü, transüretral prostatektomi öyküsü, inguinal herni onarım öyküsü yapışıklıkları sebebiyle işlemi zorlaştıran etmenlerdir, ancak kontrendikasyon oluşturmaz.

Hasta Pozisyonu

Laparoskopik radikal prostatektomi için hasta supin pozisyonda yatırılır. Diz altı elastik bandaj ile DVT profilaksisi uygulanır. Kollar median ve ulnar sinirler korunarak her iki yana sabitlenir. Anastomozu kolaylaştıran müdahalelere olanak tanıması amacıyla hastanın bacakları aralanır. Göbek seviyesinden perineal bölgeyi de içerecek şekilde gerekli saha temizliği yapıldıktan sonra hasta steril örtülür. 18F veya 20F foley kateter steril olarak mesaneye yerleştirilerek mesane boşaltılır (Resim1). Cerrah hastanın başının sol tarafında, birinci asistan ise sağ tarafında yer alır. İkinci asistan hastanın sağ tarafında hemşire ise cerrahın yanında sol tarafta konumlanır.



Resim 1. Hasta pozisyonu (Prof. Dr. Yiğit AKIN arşivinden)

Cerrahi Teknik

Açık retropubik radikal prostatektomide olduğu gibi LRP'de de değişik teknik modifikasyonlar uygulanmıştır. LRP, asendan (prostatik apeksten pediküllere doğru) ve dessendan (pediküllerden apekse doğru) olarak tanımlanabilir. Ayrıca retrograd yaklaşım "apikal yaklaşım", antegrad yaklaşım ise "lateral yaklaşım" olarak isimlendirilebilir (7). Transperitoneal yaklaşım alan genişliği ve anatomik yapılara alışkın olunması sebebiyle ürologlar tarafından ekstraperitoneal yaklaşıma göre daha sık tercih edilmektedir. Ekstraperitoneal yaklaşımda ciddi Trendelenburg pozisyonu gerekmez, periton bir sınır oluşturması sayesinde vaka esnasında barsaklar görüntüye girmez ve barsak yaralanması ihtimali azalır, ayrıca periton içine idrar sızıntısı olmaz. Güncel literatürde her iki yöntem de güvenle uygulanmaktadır ve birbirine ciddi bir üstünlüğü gösterilmemiştir (7).

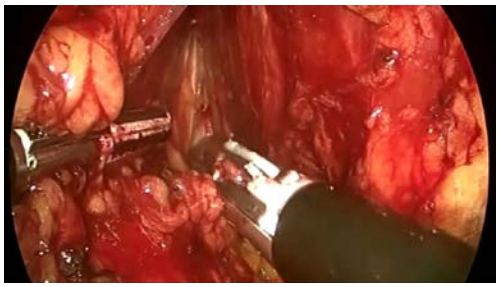
Transperitoneal yaklaşımda pnömoperitoneum oluşturulur ardından umblikus hizasından kamera portu girilir (10-12 mm). 0 veya 30 derece optik ile direk görüş altında hastanın sağ tarafına birer adet 5 mm'lik ve 10 mm'lik, sol tarafına iki adet 5mm'lik çalışma trokarları yerleştirilir.

Extraperitoneal yaklaşımda ise umblikusun 1cm inferioruna/inferior lateraline 4-5 cmlik vertikal insizyon yapıldıktan sonra katlar geçilerek rektus kasının ön fasyasına ulaşılır. Rektusun ön kılıfı 3-4 cm vertikal insizyonla açıldıktan sonra her iki rektus kası ve linea alba görülür. Line alba ile rektus kasının medial kenarı arası aralanarak rektus kasının altına ulaşılır. Künt olarak parmak yardımıyla rektus kasının arkası diseke edilir ve balon trokar ile girilir ve retziusta boşluk oluşturacak şekilde yaklaşık 500 ml hava ile şişirilir, sonrasında kamera girilerek diğer trokarlar direk görüş altında yerleştirilir. Bu esnada inferior epigastrik arter ve venlerin yaralanma ihtimali olabileceği için dikkatli olunmalıdır.

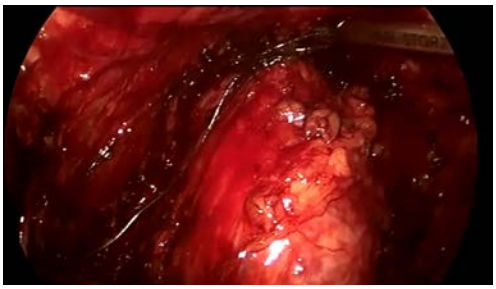
Kamera portunun yaklaşık 2cm inferiorunda her iki pararektal hatta olacak şekilde, sağda 5mm'lik solda ise 10mm'lik iki port daha yerleştirilir. Bu portların yaklaşık 4'er cm. inferolateraline de 5mm'lik iki adet çalışma portu daha yerleştirilerek operasyona devam edilir (Resim 2).



Resim 2. Portların yerleşimi (Prof. Dr. Yiğit AKIN arşivinden)



Resim 3. Endopelvik fasyanın açılması (9) (Prof. Dr. Yiğit AKIN arşivinden)



Resim 4. Dorsal Ven Kompleksinin kontrolü (9) (Prof. Dr. Yiğit AKIN arşivinden)

Çevre kontrolü sonrası endikasyon sonucu lenf nodu diseksiyonu yapılır. Lenf nodu diseksiyonu cerrahın tercihine göre vezikoüretral anastomoz tamamlandıktan sonrasında yapılabileceği gibi, anastomoz öncesinde de yapılabilir. Avrupa Üroloji Kılavuzları; PSA, biyopsi Gleason skoru, pozitif kor yüzdesi ve klinik evreyi içine alan nomogramlar ile lenf nodu metastaz riski %5' in üzerinde olan hastalara pelvik lenfadenektomi yapılması gerektiğini belirtmektedir (8). Bu hastalara genişletilmiş lenf nodu disseksiyonu (eksternal iliak arter ve ven çevresi, obturator fossa, internal iliak arter lateral ve medialindeki lenf nodları) uygulanmalıdır.

Endopelvik fasyalar prostat apeksine kadar iki yanda pelvik taban kaslarından perirektal yağ dokusu görülene kadar serbestlenir (Resim 3) (9).

Anteriorda ise puboprostatik ligamana doğru disseksiyon genişletilir. Puboprostatik ligamanlara yaklaştıkça aksesuar pudental arter veya venler ile karşılaşılabilir. Postoperatif dönemdeki erektil fonksiyona olan katkıları nedeniyle bu damarlar mümkün olduğunca korunmalıdır.

Puboprostatik ligaman kesilmesi ile eksternal sfinkter görünür hale gelir. Eksternal sfinkter üretranın her iki yanından künt disseksiyon yapılarak dorsal venin üzerinden anteriora doğru serbestlenir. Ortaya çıkan dorsal ven kompleksi bağlanır ya da enerji kaynağı ile mühürlenerek kontrol edilir (Resim 4) (9).

Mesane boynunun yerinin tayini amacıyla foley kateter hareket ettirilir. Prostatın mesane ile birleştiği seviye belirlendikten sonra ultrasonik kesici ile prostatın kavisine uygun olacak şekilde her iki yanda mesane tabanı seviyesine kadar detrusör kası kesilir.

Prostat tutulup pubise doğru kaldırılarak bilateral seminal veziküller ve vaz deferensler diske edilir. Denonvillier ve prostatik fasya arasında yer alan nörovasküler damar-sinir demeti özenle disseke edilir. Bilateral sinirlerin korunması amacıyla disseksiyon interfasyal veya intrafasyal plandan yapılmalıdır.

Prostatın apeksine kadar her iki nörovasküler demet korunmasına özen gösterilir. Laparoskopik right angle yardımı ile üretranın altı dönülür ardından üretra makas ile kesilir. Lenf nodları ve prostat spesmen torbasına konularak cerrahi sahadan uzaklaştırılır.

Anastomoz öncesi posterior rekonstrüksiyon yapılabilir. Bu işlem erken dönemde

kontinansa katkı sağlamak ile birlikte bazı hastalarda perineal ağrı yapabildiği unutulmamalıdır. En çok uygulanan anastamoz şekli çift iğneli sütürle devamlı olan Van-Velthoven tekniğidir.

Anastomoz kaçağı kontrolü için çam uçlu enjektör ile mesaneye 150cc sıvı verilir. Anastomozdan kaçak olmadığı görüldükten sonra retzius boşluğuna dren yerleştirilir. Prostat göbek altındaki insizyondan çıkartılarak cerrahi sonlandırılır.

Single Port Laparoskopik Radikal Prostatektomi

Tek insizyondan laparoskopi yapma düşüncesi, postoperatif ağrıyı azaltmak ve iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla geliştirilmiştir. Çalışma alanının dar olması nedeni ile laparoskopik enstrümanların çakışması gibi zorluklar mevcuttur, ileri cerrahi teknik gerektirir. Literatürde bu konuda yer alan çalışmaların az olması nedeni ile daha büyük vaka serilerine ihtiyaç vardır. Ayrıca cerrahi tekniğin aktarımına dair yayın literatürde yoktur.

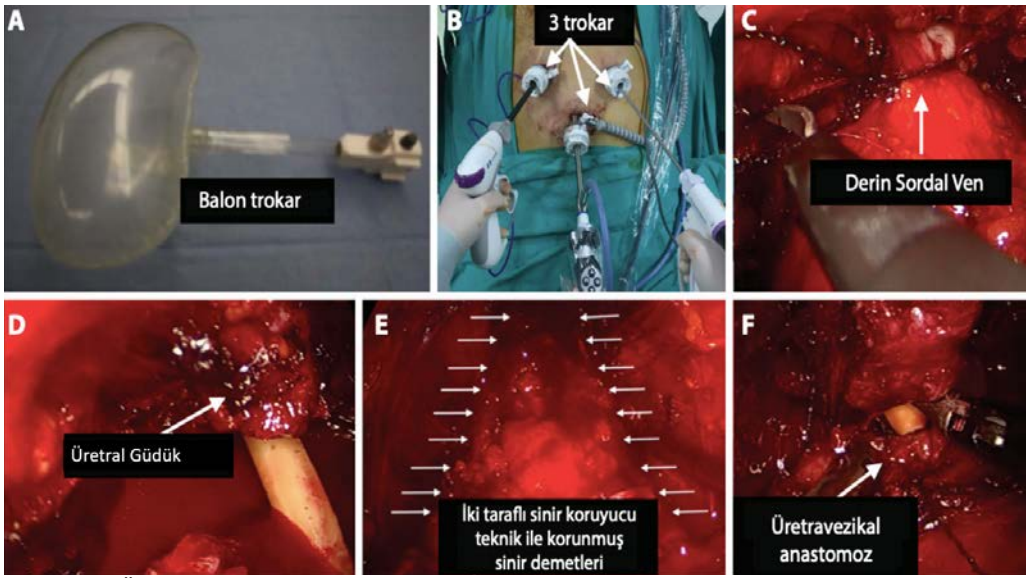
Üç Port Ekstraperitoneal Laparoskopik Radikal Prostatektomi

Onkolojik, cerrahi ve erken dönem fonksiyonel sonuçlar bakımından konvansiyonel yöntemle benzer olan üç port ekstraperitoneal laparoskopik radikal prostatektomi (3-port eLRP) daha iyi kozmetik sonuçlarla erektil fonksiyonları da koruyarak prostat kanserinin tedavisinde minimal invaziv cerrahi yaklaşım olarak güvenle tercih edilebilir (10). Geçirilmiş alt batın cerrahisi veya radyoterapi öyküsü olan hastalara, ek olarak transüretral prostatektomi öyküsü veya inguinal hernisi olan hastalara da güvenle uygulanabilir olduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (11).

Literatüre kliniğimizden tanımlanan, Akın ve ark.'nın kazandırdığı teknik olan 3-port eLRP tekniğinde, hastalar supin ve 30° modifiye Trendelenburg pozisyonuna getirildikten sonra retziusta çalışma alanı oluşturmak için umbilikus altı insizyon ile balon trokar yerleştirilir (Resim 5A) (6). Ardından bilateral şekilde insizyondan yaklaşık olarak 4 parmak uzaklığa denk gelecek şekilde 10mm'lik çalışma trokarları yerleştirilir (Resim 5B). Pnömoretroperitoneum oluşturulduktan sonra bilateral obturator lenf nodu diseksiyonu yapılır. Bilateral endopelvik fasyalar kesilerek ortaya konan derin dorsal ven bağlanır (Resim 5C). Ardından derin dorsal ven kesilerek üretra olabildiğince uzun bırakılıp transekte edilir (Resim 5D). Foley sonda yardımı ile traksiyon sağlanarak mesane boynu koruyucu teknik kullanılarak, mesane boynu disseke edilir. Mesane boynu kesildikten sonra bilateral vaz deferensler ve seminal veziküller transekte edilir. Preoperatif değerlendirmede uygun görülen hastalarda interfasyal sinir koruyucu teknik kullanılarak nörovasküler demet korunur (Resim 5E). Cerrahın tecrübesi ve tercihine göre uygun teknik kullanılarak üretra-vezikal anastomoz gerçekleştirilir (Resim 5F) (10).

Komplikasyonlar

Bove ve ark.'nın gerçekleştirdiği LRP'nin intra, peri ve postoperatif sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada, 1990 ile 2007 yılları arasında 100'den fazla hastanın yer aldığı literatürler incelenmiştir. Bu çalış-



Resim 5. Üç trokar ekstraperitoneal laparoskopik radikal prostatektomide cerrahi tekniğin tarifi: Balon trokar ile retzius boşluğu oluşturulması (A); Cerrahi prosedür sırasında kullanılan trokarların yerleşimi (B); Derin dorsal ven pleksusunun bağlanması (C); Üretranın kesilmesi ve uzun üretral güdük bırakılması (D); İki taraflı sinir koruyucu yapılmış vakadan görüntü (E); Üretrovezikal anastomoz (F). (Prof. Dr. Yiğit AKIN arşivinden)

mada intraoperatif komplikasyon oranı %4 olarak bildirilirken (%1.5 rektal yaralanma, %1 ileal yaralanma, %0.81 mesanede yaralanma, %0.27 epigastrik vasküler yaralanma), postoperatif erken dönem komplikasyon oranı ise %20 (anastomoz kaçağı %10.3, hemorajik komplikasyonlar %2.8, üriner retansiyon %2.3, ileus %1.4) olarak bildirilmiştir. Tromboemboli, üriner enfeksiyon, insizyonel herni gibi komplikasyon oranları ise %1'in altında görülmektedir (12). LRP 'de kan transfüzyonu gereksinimi ve intraoperatif kanama miktarı ARP 'ye göre daha az görülmektedir (13)

Fonksiyonel Sonuçlar

Günümüzde onkolojik sonuçları açık cerrahi ile kıyaslanabilir olan LRP'nin, artık operasyon sonrası en çok üzerinde durulan konuları, hastanın fonksiyonel sonuçları yani kontinans ve ereksiyon durumudur. Yapılan çalışmalarda ilk 6 ay sonrası hastalarda görülen üriner inkontinansta ciddi bir azalma sağlanmaktadır. Literatürde LRP gerçekleştirilen hastalarda kontinans oranı %72-98 arasında değişmektedir (14). Retropubik, laparoskopik ve robot yardımlı radikal prostatektomi sonrası kontinans oranlarının değerlendirildiği geniş serili bir çalışmada kontinans oranları açısından fark izlenmemiştir (15).

Literatürde LRP sonrası potens oranları %59-88 arasında değişmektedir ve ARP, LRP ile RRP arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (12,14). Hastanın postoperatif ereksiyon kalitesini etkileyen önemli parametreler arasında; hastanın yaşı, komorbi-

diteleri, operasyon öncesi potens düzeyi, bilateral nörovaskuler paketin korunması bulunmaktadır.

Onkolojik Sonuçlar

Cerrahi sınır pozitifliği en çok prostat apeksinde ve posterolateral alanda görülmektedir. Cerrahi sınır pozitifliği hastalığın evresi ve cerrahın tecrübesi ile yakından ilişkilidir. Literatürde LRP ile cerrahi sınır pozitifiği, T2 evre hastalar için %5-18, T3 evre için ise %25-45 arasında değişmektedir. LRP sonrası genel biyokimyasal rekürrens oranı %5.3'tür (15,16).

LAPAROSKOPİK RADİKAL SİSTEKTOMİ

Mesane kanseri erkeklerde en sık görülen 7. kanser iken, her iki cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde 10. Sırada yer almaktadır (17). Mesane kanserli hastaların yaklaşık %75'i mukozaya (Ta, CIS) veya submukozaya (T1) sınırlı hastalık ile başvururlar (18). Radikal sistektomi, kas invaziv mesane kanserinin ve tekrarlayan yüksek grade'li kasa invaze olmayan ürotelyal kanserlerin tedavisidir. Üroloji pratiğinde laparoskopik prosedürlerin giderek artan şekilde uygulanması ile birlikte laparoskopik radikal sistektomi (LRS)'de daha yaygın uygulanır hale gelmiştir. Daha az kanama olması, barsak fonksiyonlarının daha hızlı geri dönmesi, daha kısa hastanede kalış süreleri ve daha iyi kozmetik sonuçlar sağlanması açık radikal sistektomiye (ARS) üstünlüğü olarak kabul edilir. Bununla birlikte ileri cerrahi deneyim ve uzun öğrenme eğrisi gerektirmesi en önemli dezavantajlarıdır.

Ameliyat Öncesi Hazırlık

LRS endikasyonları ARS endikasyonlar ile benzerdir. Hangi yöntemin tercih edileceğinde cerrahın ve ekibin tecrübesi ile birlikte; batında ve üriner sistemde aktif enfeksiyon mevcudiyeti, kanama pıhtılaşma bozuklukları, gebelik, morbid obezite, geçirilmiş cerrahilere bağlı yaygın fibrozis, asit ve büyük damar anevrizmaları gibi laparoskopik cerrahide önümüze çıkan engellerde karar verici olmaktadır.

Ameliyat öncesinde son çıkan yayınlarda değişkenlik göstermekle birlikte hastalara barsak temizliği yapılması önerilir. Varis çorabı ve erken dönem mobilizasyon, tromboemboli profilaksisinde önemli yer teşkil eder. Ek olarak medikal tromboemboli profilaksisi yapılmalıdır. Kondüit yapılması düşünülüyorsa stoma yeri önceden işaretlenmelidir.

Hasta Pozisyonu

Hastaya dorsal litotomide, hafif trendelenburg ve kolları yanına sabitlenmiş olacak şekilde pozisyon verilir. Üretrektomi de yapılacaksa veya kadın sistektomisi ise perineye rahat ulaşmak için bacaklar düşük litotomi pozisyonuna alınır (Resim 6)



Resim 6. Hasta pozisyonu (9)

(9). Cerrah hastanın baş tarafı sol yanında, asistan baş tarafı sol yanında, monitor hastanın ayak ucunda konumlandırılır.

Cerrahi Teknik

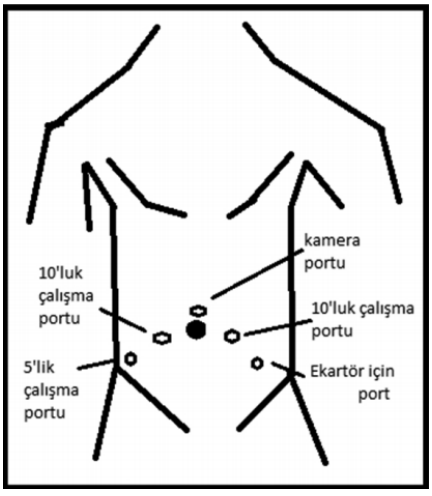
Veress iğnesi ile ya da Hasson (açık) tekniği ile umbilikus süperiorundan girilerek pnömoperitoneum oluşturulduktan sonra periumblikal alandan kamera portu girilir ve sonrasında direk görüş altında, 10-11 mm 2 adet çalışma trokarı rektus kası superolateral sınırına, SİAS superomedyaline sağda 10-11 mm trokar, solda 5 mm trokarlar yerleştirilir. Trokar yerleşim yerleri cerrahın tercihine göre değişkenlikler gösterebilir (Şekil 1).

Barsak ansları ekartör yardımı ile alandan uzaklaştırılır. Bu esnada hastaya Trendelenburg pozisyonu vermek bu işlemi kolaylaştırabilir. Üreterler iliak çapraz hizasından bulunarak distale doğru kanlanması bozulmayacak şekilde diseke edilir. Mesaneye yakın kısımdan klip kullanılarak kapatılır (Resim 7). Bu aşamada cerrahi sınır kontrolü açısından frozen kesite patoloji gönderilerek çalışılır.

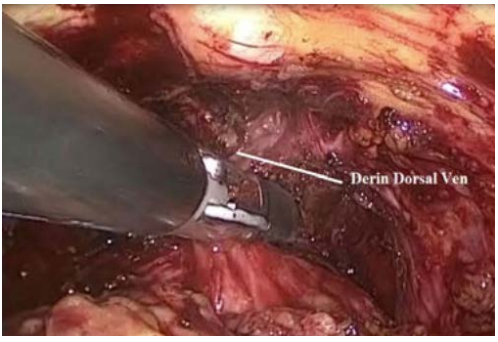


Resim 7. Üreterler mesaneye en yakın noktadan klip ile kapatılır (9)

Mesane posterioruna doğru ilerlenir, internal iliaklardan çıkan vasküler yapılar ve superior vezikal arter tanımlanarak klipslenir, ardından vas deferensler klipslenerek kesilir. Medial umblikal ligaman kliplenerek veya damar mühürleyici ile kapatılır. Mesane superiora karın ön duvarına doğru kaldırılarak diseksiyona devam edilir. Denonvilliers fasyası insize edilir. Bu aşamada bazı cerrahlar rektal yaralanmayı önlemek için rektal balon kullanmaktadır. Endopelvik fasya açılarak levator kasları künt diseksiyon ile prostat lateralinden ve apeksinden ayrılır. Mesane anterioru mobilize edilerek preprostatik alana girilir. Dorsal ven kompleksi bağlanır (Resim 8). Prostat apeksinin



Şekil 1. Trokar yerleşim şeması.



Resim 8. Dorsal ven kompleksinin kontrolü (9).

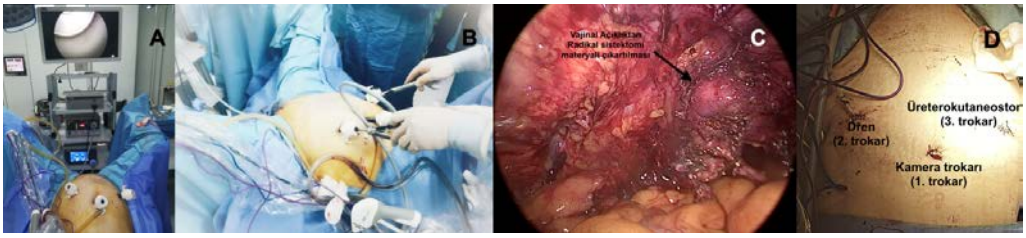
hemen distalinden üretra kesilerek, sistoprostatektomi sonlandırılır. Kadınlarda ise overler, tubalar ve uterus spesmene dahil edilir. Kadınlarda genital organ koruyucu radikal sistektomide ise overler, tubalar korunur; uterus ile mesane arasına girilerek operasyon tamamlanır.

Operasyona lenf nodu diseksiyonu ile devam edilir. Lenf nodu diseksiyonunda sınırlar, kaudalde eksternal iliak venin sirkümfleks dalı, kranialde common iliak arter bifurkasyonu, lateralde genitofemoral sinir ve medialde obturator lenf nodlarıdır.

Hangi üriner diversiyonun seçileceğine hastanın yaşı, vücut yapısı, fiziksel ve mental durumu, el becerisi, böbrek fonksiyonları, primer hastalığın prognozu, daha önceden alınan kemoterapi ya da radyoterapi, mevcut barsak patolojisi, hastanın beklentisi, doktorun eğitimi ve becerisi gibi faktörler göz önünde bulundurularak karar verilir. Üriner diversiyon açık, laparoskopik veya robotik yöntemle tamamlanabilir, ancak çoğu merkez üriner diversiyon aşamasının laparoskopik veya robotik olarak yapılmasının ileri teknik gerektirdiği ve operasyon süresini uzattığı için ekstrakorporal, yani açık cerrahi ile tamamlanmasını tercih etmektedir.

Modifiye Edilmiş Laparoskopik Radikal Sistektomi

Cerrahi tekniklerin, minimal invaziv yöntemler ve teknolojik el aletlerinin gelişmesi, trokar sayısının azaltılarak da laparoskopik radikal sistektomi uygulanmasını gündeme getirmiştir. Az trokar sayısı ve özellikle kadın hastalarda doğal açıklıkların kullanılması ile üstün kozmetik sonuçlar ve literatürle benzer onkolojik sonuçların alınmasını sağlayabilir. Bu yöntemde aynı konvansiyonel LRS ile aynı kamera trokarı konulmasının (10mm trokar) ardından sağ ve sol rektus kasları lateraline birer 10mm trokar konulması ile operasyona başlanır. Cerrah konumunu hastanın baş tarafına değiştirir ve sadece kamera asistanı ile operasyona devam edilir. Bilateral lenf nodu diseksiyonu, radikal sistektomi ve histerektomi, bilateral salpingoooferektomi materyali vajiinal açıklıktan dışarı alınabilir. Sol üreter olabildiğince süperiora dikseke edilir ve sigmoid kolonun arkasından sağa alınması sonrasında üriner diversiyona geçilir. Termimal ileumdan cerrahi tekniğine uygun olarak 40 cm geriden yine uygulanacak tekniğe göre laparoskopik barsak stepler ile barsak rezeksiyonu yapılabilir; ortotopik ileal mesane planlandı ise intrakorpo-



Resim 9. Sadece 3 trokar ile kadın hastada laparoskopik radikal sistektomi ve üreterokutaneostomi (Prof. Dr. Yiğit AKIN arşivinden).

real kontinü tekniğine uygun sütürasyon ile ortotopik ileal mesane ya da ileal loop tamamlanabilir. Barsak diversiyonlarının kontrendike olduğu durumlarda sağ çalışma trokarı boşluğundan direkt üreterokutaneostomi olarak diversiyon tamamlanabilir (Resim 9A-D)

Komplikasyonlar

Literatür verileri, LRS'nin düşük komplikasyon ve morbidite oranları, düşük transfüzyon miktarı, barsak fonksiyonlarında hızlı düzelme ve daha kısa süre hastanede kalış süreleri ile uygulanabilir bir teknik olduğunu göstermektedir (19). Laparoskopik yaklaşımın en önemli yönlerinden biri postoperatif ileusu azaltmasıdır (20). Ayrıca pnömoperitonyum ile daha iyi görünürlük sayesinde daha iyi hemostaz sağlanır. Literatürde yer alan geniş LRS serilerinde komplikasyon oranları %8-44.6 olarak bildirilmiştir. Komplikasyonların %85'i (grade 1-2) düşük derecelidir ve grade 3-4 komplikasyon oranı %13'tür. Erken postoperatif komplikasyonlar (ilk 90 gün); enfeksiyon (%28), gastrointestinal komplikasyonlar (%17), genitoüriner komplikasyonlar (%11), kanama (%5), vasküler komplikasyonlar (%5), kardiyak (%4) ve pulmoner (%2) komplikasyonlar olarak sayılabilir. Geç komplikasyonlar; üreteroileal striktür (4), insizyonel herni (%3), stoma düzeltilmesi (%1), enterokutanöz fistül (%1), üretral darlık (%1) ve lenfosel (%0.2) olarak sıralanabilir (20,21).

Fonksiyonel Sonuçlar

Khan ve ark.'nın gerçekleştirdiği açık, laparoskopik ve robotik radikal sistektominin karşılaştırıldığı ilk randomize kontrollü CORAL çalışmasında hayat kalitesi sorgulaması yapılan hastalarda sonuçlar birbirine benzer olarak bulunmuştur (22).

Onkolojik Sonuçlar

Literatürde yer alan geniş serili LRS çalışmalarında pozitif cerrahi sınır insidansı %0-7 arasında değişmektedir. LRS ve ARS arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (23–25). Huang ve ark. bildirdiği seride LRS sonrası 5 yıllık genel, kanser spesifik ve hastalıksız sağkalım oranı sırasıyla %74, 8 ve 73 olarak bulunmuştur (26)

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNDE LAPAROSKOPİK BASİT PROSTATEKTOMİ

Büyük hacimli prostatlara yönelik uygulanan iyi huylu prostat büyümesi cerrahi tedavilerinde, teknolojik ilerlemelere paralel olarak holmium lazer prostat enükleasyonu ve laparoskopik basit prostatektomi (LBP) gibi minimal invazif yöntemler her geçen gün daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. LBD'de açık prostatektominin transkapsüler (Millin) veya transvezikal (Freyer) tekniklerine dayalı teknikler kullanılır. LBP tekniği ilk olarak 2002 yılında tanımlanmıştır (27).

Cerrahi Teknik

LBP ekstraperitoneal veya intraperitoneal yolla yapılabilmektedir. Laparoskopik transvezikal basit prostatektomi ve laparos-



Resim 10. A) Laparoskopik basit prostatektomide hasta pozisyonu B) Laparoskopik basit prostatektomide portların dizilimi (28)

kopik retropubik tanskapsüler basit prostatektomi (Millin) şeklinde iki farklı cerrahi yaklaşım uygulanır. Laparoskopik ekstraperitoneal transvezikal basit prostatektomi en yaygın kullanılan yöntemdir.

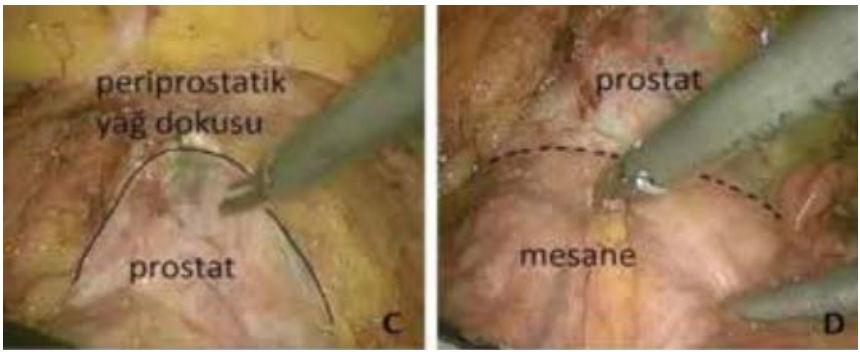
Ekstraperitoneal laparoskopik yaklaşımda hastaya trendelenburg pozisyonu verilir ve bacaklar 30 derece açık olacak şekilde sabitlenir. Kollar hastanın her iki yanında tespit edilir (Resim 10A) (28).

Foley kateter takılarak cerrahi öncesi mesane boşaltılır. Umblikusun 1 cm altından yaklaşık 3 cm'lik transvers kesi yapılarak rektus kasının ön fasyasına ulaşılır. Rektus ön fasyasına transvers olarak yaklaşık 3 cm'lik kesi yapıldıktan sonra linea alba ve her iki rektus kası ortaya konur. Linea alba kenarından her iki rektus kasının altına girilerek parmak ile künt disseksiyon yapılarak preperitoneal alan oluşturulur. Ardından otomatik balon dilatatör ile saha genişletilir. Bu insizyondan 10mm'lik kamera portu yerleştirilir. Spina iliaka anterior süperior ile umblikus arasındaki hayali çizginin rektus kası lateral sınırı ile kesiştiği yere çalışma portu olarak 2 adet 10 mm'lik trokar yerleştirilir. Spina iliaka anterior süperior'un 2 cm medialine de 2 adet 5 mm'lik trokar yerleştirilir (Resim 10B).

Laparoskopik transperitoneal yaklaşımda ise umblikus altından 2 cm'lik kesi oluşturularak rektus ön fasyasına ulaşılır. Veres iğnesi ile kontrollü bir şekilde peritoneal boşluğa girilerek pnömoperitoneum oluşturulur. 10mm'lik kamera portu yerleştirilir. Diğer çalışma trokarları yukarıda bahsedildiği şekilde direkt görüş altında yerleştirilir. Mesane ventral kısımından periton kesilerek ekstraperitoneal alana ulaşılır. Diseksiyona devam edilerek Retzius boşluğuna ulaşılır.

Bu noktadan sonraki basamaklar ekstraperitoneal ve transperitoneal transvesikal basit prostatektomi için benzerdir. Prostatik kapsül net olarak ortaya koyulur (Resim 10C).

Transvezikal yaklaşımda mesane boynu ve prostat bileşkesinin 1-2 cm proksimalinden harmonik kesici kullanılarak mesane boynuna transvers şekilde kesi yapılır (Resim 10D). Retropubik transkapsüler prostatektomi (Millin) yapılacak ise bu aşamada



Resim 10. C) Prostat ve mesane üzerindeki yağ dokusu uzaklaştırıldıktan sonra prostat kapsülünün görülmesi D) Transvezikal yaklaşımda mesane boynu-prostat bileşkesinin yaklaşık 1 cm proksamilinden yapılan kesi yeri siyah kesik çizgi ile retropubik transkapsüler milin tekniğinde ise prostat ventral yüzünde yapılan kesi kırmızı kesikli çizgiyle gösterilmiştir (28).

mesane boynu yerine prostat kapsülü transvers olarak kesilir (Resim 10D).

Transvezikal yaklaşımda foley sonda çekilerek üretradan buji yerleştirilir. Buji yardımıyla prostat dokusu süperiora doğru kaldırılarak her iki orifis ortaya koyulur. Yeterli görüntü sağlandıktan sonra mesane mukozasına prostat median lobu tabanı saat 6 hizasından harmonik kesici kullanılarak transvers olarak kesilir; devamında prostat subkapsüler planına ulaşılarak adenom künt ve kesici diseksiyonlarla serbestlenir. Daha sonra diseksiyon saat 4 ve 8 arasında genişletilir. Prostatik adenom dokusu mukozaya yapılan dairesel disseksiyonlarla tamamen serbestlenir. Adenom dokusu prostatik kapsülden ayırıldıktan sonra cerrahi sahadan uzaklaştırılır. Üretradaki buji çekilerek foley katater yerleştirilir. Oluşan kanamalar da harmonik kesici ile kontrol edilebilmektedir. Gerekli görülmesi halinde mesane boynu seviyesinden prostatik fossaya veya posterior üretraya sütürler atılabilir.

Komplikasyonlar

Asimakopoulos ve ark. yaptıkları sistematik derlemede LBP'de, intraoperatif ve postoperatif karşılaşılan komplikasyonlara bakıldığında transfüzyon gerektiren kanama oranı %5,6 iken, re-kateterizasyona neden olan kanama ve retansiyon oranı %3, ürogenital sistem enfeksiyon oranı %1,7 olarak saptanmıştır. Ayrıca dorsal ven kompleksi ve/veya lateral pedikülün ligasyonunun ortalama kanama miktarına anlamlı derecede etkisinin olmadığı da raporlanmıştır (29).

Fonksiyonel Sonuçlar

LBP yapılan 78 hastanın en az bir yıllık takip sonuçlarını değerlendirdikleri Porpiglia ve ark.'nın çalışmasında; üroflovmetri, maksimum akış hızı ve İPSS quality life index skorlamasında, postoperatif sonuçların preoperatif sonuçlara göre anlamlı derece daha iyi olduğunu rapor edilmiştir. Bu çalışmada LBP'nin uzun dönemde de güvenli, düşük komplikasyon oranlarına sahip, kalıcı fonksiyonel sonuçları olan bir

cerrahi yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (30).

Baumert ve ark'nın 2006 yılında gerçekleştirdiği çalışmada laparoskopik transkapsüler (millin) ile transvezikal yaklaşımın sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda her iki cerrahi teknik arasında İPSS ve Qmax değerlerindeki düzelme, operasyon süresi, kanama miktarı, irrigasyon süresi, kateterizasyon süresi ve hastanede kalış süresi bakımından anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (31).

LAPAROSKOPİK ÜRETERAL REIMPLANTASYON

Hem pelvik, hem de üreteroskopik cerrahilerin bir komplikasyonu olarak üreteral yaralanmalar görülmektedir. Üreteral yaralanmanın uzunluğuna ve konumuna bağlı olarak uç uca anastomoz, psoas hitch üreteroneosistostomi, boari fleb, ileal interpozisyon ve ototransplantasyon tercih edilebilecek cerrahi yöntemlerdir. Günümüzde laparoskopik yaklaşım, üreter yaralanmalarının tedavisinde açık cerrahiye uygun bir alternatif olarak kullanılmaktadır.

Fugita ve ark. ilk olarak 2001 yılında Laparoskopik Boari Flep (LBF) operasyonu serilerini bildirmiştir. Bu yöntemin mevcut laparoskopik sütür teknikleri kullanılarak uygulanabilir olduğunu belirtmekle beraber, açık yaklaşımla karşılaştırmak için daha uzun takip ve daha geniş hasta serileri gerekli olduğu belirtilmiştir (32).

LBF vakalarında mobilizasyondan sonra mesane ilk olarak ipsilateral psoas kasına bağlanır. Distal üreter ve mesane arasındaki boşluk laparoskopik port yoluyla geçirilen bir üreter kateteri kullanılarak ölçülür. Mesane anterior yüzden mesane kubbesine doğru yaklaşık 2-4 cm'lik flep oluşturulur. Öncesinde spatüle edilmiş olan üreter ile mesane flebi, devamlı sütür tekniği kullanılarak, arkadan başlanarak gerilimsiz şekilde anastomoz edilir. Posterior anasomoz tamamlandıktan sonra port yardımı ile double-j stent yerleştirilerek anastomoz tamamlanır. Kliniğimizde rutin olarak uygulanan bu tekniğin basamaklarını resimden de takip edilebilir (Resim 11).

Hem üreteroneosistotomi hem de Boari flebinin oluşturulması, ileri laparoskopik beceri gerektirir ve uzun bir öğrenme eğrisi vardır (33).

LAPAROSKOPİK VEZİKOVAJİNAL FİSTÜL ONARIMI

Vezikovajinal fistül (VVF), üriner sistemin en sık karşılaşılan edinsel fistülüdür (34). Gelişmekte olan ülkelerde en sık neden, doğum travmasına bağlı gelişen mesane tabanı ve anterior vajinal duvar iskemisi ve nekroz iken; gelişmiş ülkelerde en sık neden, histerektomi başta olmak üzere, jinekolojik



Resim 11. Laparoskopik sağ üreteroneosistostomi ve psoas hitch (Prof. Dr. Yiğit AKIN arşivinden).

cerrahilerin iyatrojenik komplikasyonları ve radyoterapidir (35,36).

VVF tespit edilen hastaların tedavisinde tercih edilmesi gereken cerrahi yöntem ve tedaviye ne zaman başlanacağı tartışmalı bir konudur. Cerrahi morbiditeyi azaltmak için minimal invaziv bir girişim olan laparoskopik teknikler, VVF onarımı için transabdominal girişim gerektiren hastalarda uygun bir alternatif yöntem olabilir (37).

Shah ve ark'nın laparoskopik VVF onarımı sonuçlarını değerlendirdiği 25 hastalık çalışmada, üç hastada açık cerrahiye geçilmiştir. Geriye kalan 22 hastanın 19'unda tam iyileşme sağlanmıştır (38).

Cerrahi Teknik

İşlem sırasında gerekli hallerde sistoskop içinden metilen mavisi verilerek fistül traktı tespit edilir. Pnömoperiton oluşturulduktan sonra uygun ve dikkatli diseksiyonlar ile ilgili alana ulaşılır. Ardından mesane izotonik ile doldurularak görünür hale getirilir ve Retzius boşluğuna ulaşılır. Mesane anterior taraftan insize edilerek fistül trakti bulunur; devamında mesane ve vajen arası diseke edilerek fistül traktı eksize edilir. Sütür hatları üst üste gelmeyecek şekilde vajen ve mesane kapatılır. Mesane doldurularak sızdırmazlık kontrolü yapılır. Mesane ve vajen arasına gerekli görülmesi halinde bariyer amacı ile omental flep yerleştirilebilir.

Fonksiyonel Sonuçlar

Laparoskopik VVF onarımının açık cerrahiye oranla daha kısa hastanede kalış süresi, ağrı kesici ilaç gereksiniminin daha az olması ve daha az kozmetik sonuçlar gibi avantajları mevcuttur. Literatürde yer alan çalışmalarda, erken dönemde %86-100 gibi yüksek başarı oranları mevcuttur (37).

LAPAROSKOPİK DİVERTİKÜLEKTOMİ

Mesane mukozasının zayıf detrusor kası bulunan alandan herniasyonu ile oluşan yapıya divertikül denir. Konjenital veya mesane çıkım obstrüksiyonu yaratan durumlarda görülebilir. Mesane divertikülü tedavisi açık cerrahi ile yapılabildiği gibi endoskopik, laparoskopik veya robotik yöntemlerle de yapılabilir.

Laparoskopik mesane divertikülektomisinin ilk denemeleri 1992'de Das ve Parra tarafından gerçekleştirilmiştir (39,40). Teknik olarak hem intravezikal (ekstraperitoneal) hem de ekstravezikal (intraperitoneal) yöntem uygulanabilir.

Cerrahi Teknik

Intravezikal veya pnömovezikoskopik divertikülektomide sistoskop ile divertikül belirlendikten sonra yakınındaki üreter orifisi kateterize edilir. Sistoskopik olarak 12-15 mmHg karbondioksit insuflasyonu yapılır. Mesane batın ön duvarına fikse edildikten sonra göbeğin 1 cm altından ilk trokar girilir. Divertikül ağzının karşı tarafından midklavikular hatta 5 mm'lik trokarlar mesane içine yerleştirilir. Divertikül mokozası ile detrüsör arasındaki plandan diseksiyon yapılır, üreter ve submokozal tüneline zarar vermemek için özen gösterilir. Divertikülün diseksiyonu tamamlandığında mesane içine serbestçe inverte edilir ve mesane içinde eksize edilir. Mesanede oluşan defekt onarılır (41).

Fonksiyonel Sonuçlar

Sonuçlar açık operasyona benzerdir. Açık cerrahiye oranla kısa hastanede kalış süresi, daha az kan kaybı, yöntemin avantajı olmak ile birlikte; daha uzun operasyon süresi dezavantaj olarak görülebilir (7).

SONUÇ

Laparoskopik cerrahi prosedürler üroloji pratiğinde gelişmiş kliniklerde rutin ve standart cerrahi yöntem olarak kullanılmaktadır ve robotun yokluğunda minimal invaziv yaklaşımlar için de önerilendir. Yeni geliştirilen ve basılı literatürde yer alan laparoskopik ürolojik cerrahi teknikler gelecek vaat etmektedir. Özellikle 3 trokar ile eLRP uygulanabilirliği ve cerrahi tekniğin kolay transferi ile öne çıkmaktadır. Gerekli ekipmanların sağlanması ve uygun hastalarda da sadece 3 trokar ile laparoskopik radikal sistektomi uygulanabilir. Halen geliştirilen laparoskopik cerrahi ekipman ve görüntüleme araçları ürologları laparoskopiye teşvik etmektedir. Robot tüm kliniklerde yaygın kullanıma girinceye kadar da laparoskopik ürolojik cerrahi uygulamalar önemi koruyarak minimal invaziv cerrahi için tercih edilen yöntem olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Clayman R V., Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Meretyk S, Darcy MD, vd. Laparoscopic nephrectomy: Initial case report. J Urol. 1991;146(2):278–82.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D BF. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. (2012). Retrieved from http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. 2012.
3. Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. C. 62, European Urology. Eur Urol; 2012. s. 1–15.
4. Trabulsi EJ, Zola JC, Colon-Herdman A, Heckman JE, Gomella LG, Lallas CD. Minimally invasive radical prostatectomy: Transition from pure laparoscopic to robotic-assisted radical prostatectomy. C. 64, Archivos Espanoles de Urologia. 2011. s. 823–9.
5. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman R V., Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: Initial short-term experience. Urology. 1997;50(6):854–7.
6. Akin Y, Kose O, Gulmez H, León Mar R, Erturhan S, Nuri Gorgel S, Demirtas A, Ozgok Y, Ozcan S, Yilmaz Y. A novel surgical technique for extraperitoneal radical prostatectomy with using 3 trocars: Results after 154 cases. Arch Esp Urol. 2021 Mar;74(2):231-238.
7. WALSH PC. ANATOMIC RADICAL PROSTATECTOMY. J Urol. 1998;160(6 Pt 2):2418–24. A W. Campbell-Walsh Urology - 11th Edition.
8. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, vd. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2017;71(4):618–29.
9. Akin Y, Mar RL, Erturhan S, Kose O, Gorgel SN, Ozcan S, Yilmaz Y, Ozgok Y. Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy with 3 trocars: An initial report following the first 36 cases of single-centre.Urology Video Journal 2 (2019) 100007
10. Menderes AA, Tıp Ü, Üroloji F, Dalı A, Katip İ, Üniversitesi Ç, vd. Üç port ve konvansiyonel ekstraperitoneal laparoskopik radikal prostastatektomi uygulanan hastalarda erektil fonksiyonun karşılaştırılması Comparison of erectile function in patients undergoing extraperitoneal laparoscopic radical prostastatectomy by thre. Androl Bul. 2019;21:128–33.
11. Akin Y, Leon Mar R, Erturhan S, Kose O, Gorgel SN. Extraperitoneal Laparoscopic Radical Prostatectomy and Simultaneously Inguinal Hernia Repair with 3 Trocars. Int Braz J Urol 2020; 46: 294-295.
12. Bove P, Asimakopoulos AD, Kim FJ, Vespasiani G. Laparoscopic radical prostatectomy: A Review. C. 35, International Braz J Urol. Int Braz J Urol; 2009. s. 125–39.
13. Mitre AI, Chammas MF, Eugênio J, Rocha A, Duarte RJ, Ebaid GX, vd. Clinical Study Laparoscopic Radical Prostatectomy: The Learning Curve of a Low Volume Surgeon. Sci World J. 2013;2013.

14. Pow-Sang JM, Velasquez J, Myers MD, Rodriguez AR, Kang LC. Pure laparoscopic and robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy in the management of prostate cancer. C. 14, Cancer Control. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute; 2007. s. 250–7.
15. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, vd. Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Cumulative Analysis of Comparative Studies. C. 55, European Urology. Eur Urol; 2009. s. 1037–63.
16. Hakimi A., Feder M., Ghavamian R. Minimally invasive approaches to prostate cancer: a review of the current literature - PubMed.
17. WHO. Cancer Today [Internet]. Available at: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_p

Robotik Böbrek Cerrahisi

Fuat KIZILAY, Burak TURNA

82 Bölüm

GİRİŞ

Robotik cerrahi, ürolojide ve üroloji dışındaki birçok cerrahi alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Robotik platformun yaygınlaşması ve deneyimin artması ile birlikte, robotik cerrahi deneyimi ve uygulanma alanı tüm dünyada artmaktadır. Robotik cerrahinin ürolojideki ilk uygulamaları, radikal prostatektomi ve küçük renal kitleler için uygulanan robotik parsiyel nefrektomi (RPN) ile başlamış, daha sonra da daha kompleks ve farklı operasyonlar için de uygulanmaya başlanmıştır. Bunlar arasında, başlıca, robotik böbrek nakli, kompleks parsiyel nefrektomiler, inferior vena kava trombüsü ile birlikte olan radikal nefrektomiler, piyeloplasti ve adrenalektomiler yer almaktadır.

PİYELOPLASTİDE ROBOTİK CERRAHİNİN YERİ

Çocuklarda minimal invaziv cerrahinin yaygınlaşmasıyla birlikte, laparoskopik ve robotik piyeloplasti, açık piyeloplastiye göre önemli alternatifler haline gelmiştir. Literatürde, her iki yöntemi karşılaştıran ve bunların çocuklarda başarıyla uygulanabilir olduğunu gösteren meta-analizler mevcuttur (1, 2). İki yöntem de, açık cerrahiye göre daha az hastanede kalış süresi ve komplikasyon oranları sağlasa da; robotik piyeloplasti, daha iyi ekipman ve manevra kabiliyeti, daha üstün cerrahi saha görüntüsü, sütürasyon kolaylığı ve üst düzey ergonomi sağlamaktadır (1, 3). Konvansiyonel laparoskopik piyeloplastinin, uzun öğrenme eğrisi ve sütürasyon zorluğu nedeniyle; daha kısa öğrenme eğrisi ve sütürasyon kolaylığı olan robotik piyeloplasti, pediatrik ürolojide en sık uygulanan robotik prosedür haline gelmiştir (4). Çocuklarda laparoskopik piyeloplasti, çoğunlukla sadece uzman cerrahlar tarafından yapılırken, robotik piyeloplasti uygulaması, daha kısa öğrenme eğrisi nedeniyle, daha fazla sayıda cerrah tarafından uygulanabilmektedir (5).

İnfantlarda, laaproskopik ve robotik piyeloplasti sonuçlarını analiz eden bir sistematik derlemede, 18 çalışma değerlendirmeye alınmış ve her iki yöntemin

başarısı benzer bulunmuştur. Robotik yöntemin operasyon süresi daha uzun bulunmuş ve daha yüksek oranda Clavien derece III komplikasyona yol açtığı sonucuna varılmıştır. İnfantlarda sınırlı abdominal boşluk için daha büyük boyutlarda robotik enstrümanların bu komplikasyonlardan sorumlu olabileceğine dikkat çekilmiş ve enstrümanların minyatürize edilmesi ile bunun önlenebileceğinin altı çizilmiştir (6). Komplikasyonların önemli bir bölümünü, port sahası hernileri oluşturmaktadır. Bunun dışındaki komplikasyonlar iki yöntem arasında benzer oranda bulunmuştur. Teknik ekipmanın optimize edilmesi ile robotik tekniğin infantlarda gelecekte standart yöntem olabileceği vurgulanmıştır. Deneyimli cerrahların ellerinde robotik tekniğin süre dezavantajının giderilebileceği de beklenebilir. Robotik yöntem, çoğu zaman laparoskopik yönteme göre daha masraflı bir yöntem olarak gözükmektedir (7). Ancak robotun tüm klinikler tarafından yaygın kullanılması ve robotun diğer klinikler arasında paylaşılması robotik cerrahinin maliyetlerini düşürebilir. Maliyet karşılaştırması, robotik cerrahide çok tartışmalı bir konudur ve cihazın ilk alım ve bakım maliyetlerinin hesaplamaya dahil edilip edilmediğine de bağlı olarak değişebilmektedir (8).

BÖBREK NAKLİNDE ROBOTİK CERRAHİ KULLANIMI VE TEK PORT ROBOTİK BÖBREK CERRAHİSİ

Minimal invaziv cerrahinin evrilmesiyle birlikte çoklu portlardan tek portlu sisteme doğru bir değişim yaşanmıştır. Robotik cerrahide de tek port cerrahi geliştirilmiş ve öncelikle prostat cerrahisinde uygulanan bu yöntem, daha sonra diğer ürolojik operasyonlarda da kullanılmaya başlanmıştır (9). Ayrıca robotik cerrahi, özellikle obez hastalarda ve / veya cerrahi alan derin ve dar olduğunda, gelişmiş görsellik ve ergonomi sağlayabilir (10).

Tek port robotik cerrahi, özellikle immünsüprese ve/veya obez renal transplant adayı hastalarda çoklu portun neden olduğu yara yeri enfeksiyonlarının ve port herniasyonlarının önlenmesi güdüsüyle uygulanmaya başlanmıştır. Özellikle açık cerrahide uygulanan hokey sopası veya Gibson kesi ile bu hastalarda meydana gelen yara enfeksiyonu, fıtık gibi komplikasyonlar, morbiditeyi ve greft sonuçlarını olumsuz etkileyebilmektedir (11). Tek port robotik cerrahi, erken iyileşme ve daha kısa hastanede kalış süresi ve daha az postoperatif ağrı sağlamaktadır (12). Robotik böbrek cerrahisi ile operasyonlar daha küçük bir insizyonla, daha az yara komplikasyonları, daha az ağrı ve daha hızlı iyileşme süreleri ile gerçekleştirilebilmektedir. Robotik ve açık renal transplantasyonu karşılaştıran yakın zamanlı eşleştirilmiş bir kohort çalışmada, 2 yıllık takipten sonra robotik yöntemde daha uzun bir sıcak iskemi süresi olmasına rağmen, greft fonksiyonları benzer bulunmuştur. Robotik cerrahi uygulanan grupta kan kaybı, yara komplikasyonları ve semptomatik lenfosel oranı daha düşüktür (13). Ayrıca, robotik cerrahi uygulanan obez ve non-obez hastalarda yarayla ilişkili komplikasyonlar ve greft sağkalım oranları benzer saptanmıştır (14).

Yeni cerrahi prosedürlerin geliştirilmesi için beş aşamalı bir süreç takip edilebilir (15). Bunun için IDEAL modeli geliştirilmiştir. IDEAL modeli 5 aşamalı bir süreçtir ve faz 1; prosedürün tanımlanması, faz 2a; geliştirme, faz 2b; keşif, faz 3; değerlendirme ve faz 4; uzun süreli çalışmalardan oluşmaktadır (16). Özellikle renal transplantasyonun en kritik basamağı olan vasküler anastomoz safhasında, robotik cerrahi önemli avantaj sağlamaktadır.

RENAL ONKOLOJİK CERRAHİDE ROBOTUN KULLANIMI

Robotik cerrahi, her ne kadar başlangıçta parsiyel nefrektomi gibi rekonstrüktif cerrahi gerektiren renal onkolojik vakalar için önerilmiş olsa da, vena kava trombüslü renal kitlelerin radikal cerrahisi gibi zorlu, kompleks vakalar için de kullanılabilir. Bu tür vakaların minimal invaziv cerrahisi, özellikle laparoskopik cerrahi ile oldukça zorlu bir öğrenme eğrisine sahiptir. Robot, bu zorlukların üstesinden gelmek ve daha kolay öğrenilebilmesi için ön plana çıkmıştır. Seviye 1 ve 2 trombüsü olan hastaların eşleştirilmiş, karşılaştırılmış bir analizinde, robotik nefrektomi ve inferior vena kava trombektomi, açık yaklaşımla benzer perioperatif ve onkolojik sonuçlara sahiptir (17). Bir başka çalışmada, seviye 3 trombüsler için robotik yöntemle daha kısa hastanede kalış süresi ve benzer operasyon süresi saptanmıştır (18). Seviye 1 ve 2 tümör trombüsleri için birçok cerrahi seri yayınlanmıştır ve bu hastalıkta, yöntemin güvenilir ve uygulanabilir olduğu ortaya konulmuştur (19, 20). Sol taraflı trombüsler, sağ tarafa göre teknik olarak daha zor opere edilmektedir. Seviye 3 trombüsü olan 32 hastada 9 cerrahın çok-merkezli bir vaka serisiyle bu hastalıkta robotik yöntemin güvenli olduğu bildirilmiştir (21).

Robotik radikal nefrektomi ve inferior vena kava trombektomi vakaları, başlıca vaka sunumlarına dayanmaktadır. Bu operasyonların teknik olarak oldukça zorlu olduğunu ve bunların diğer alanlarda da tecrübeli olan başka uzmanlık alanlarına sahip cerrahlarla multidisipliner bir şekilde uygulanması, başarıyı artıran bir faktör olabilir.

PARSİYEL NEFREKTOMİ OPERASYONUNDA ROBOTİK YÖNTEMİN YERİ

Parsiyel nefrektomi, cT1 renal kitlelerin altın standart tedavisidir ve küçük renal kitlelerin sıklığının artmasına bağlı olarak daha fazla oranda uygulanmaktadır (22). Sağladığı daha düşük postoperatif komplikasyon oranları, daha kısa hastanede kalış süreleri ve daha az kan kaybı avantajları nedeniyle, robotik parsiyel nefrektomi (RPN) uygulamasının sıklığı da artmaktadır (23-25). RPN sıklığı, bir çalışmada 2010'da %35.5 iken, 2015'de %63.7'ye yükselmiştir (26). Bir diğer çalışmada, 2008'de %18 olan oran, 2012'de %40'lara yükselmiştir (27). Obez hastalarda ve çoklu komorbiditeleri olan hastalarda da RPN'nin açık parsiyel nefrektomiye göre olumlu sonuçları gösterilmiştir (28).

RPN'nin zorlu hasta gruplarında uygulanabilirliği dışında zorlu renal kitlelerde de uygulanabilirliği tartışma konusu olmuştur.

Perioperatif komplikasyonların optimizasyonu ve standardizasyonu için trifekta terimi kullanılmaya başlanmıştır. Negatif cerrahi sınırın sağlanması, ürolojik komplikasyon olmaması ve postoperatif GFR'de %10'dan fazla bir düşüş olmaması, trifektanın ana prensiplerini oluşturmuştur (29). Daha sonraları, sıcak iskemi süresi, Clavien 2-3 komplikasyon ve postoperatif GFR'de %30'a varan düşüş olarak revize edilmiştir (30).

Her ne kadar anestezik açıdan majör bir cerrahi olsa da, robotik cerrahinin, zayıf, düşkün hasta grubunda kullanımı ile ilgili olumlu sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur. 1109 düşkün hastanın dahil edildiği robotik ve açık parsiyel nefrektominin karşılaştırıldığı bir çalışmada, RPN, daha düşük kısa dönemli postoperatif komplikasyon, kan transfüzyonu ve daha kısa hastanede kalış süresi sağlamıştır. Diğer taraftan, RPN ile daha yüksek hastane maliyeti ile karşılaşılmıştır (31).

Tamamen endofitik renal kitlelerde RPN, artmış operasyon süresine rağmen, daha kısa sıcak iskemi süresi sağlayarak, cerrahi sınır pozitifliğinde ve komplikasyonlarda bir artışa neden olmaz (32). Tamamen endofitik kitlelerin rezeksiyonu için intraoperatif ultrason, kitleyi lokalize etmek ve rezeksiyon sahasının sınırlarını belirlemek amacıyla kullanılabilir. Eşleştirilmiş analizlerde, RPN, iki veya daha fazla tümörü olan hastalarda açık cerrahiye benzer başarı oranları ile benzer trifekta sonuçları sağlamıştır. Robotik ve açık cerrahi uygulanan hasta gruplarında negatif sınır oranları, komplikasyon oranları ve GFR düzeyleri açısından önemli bir farklılık saptanmamıştır. 64 açık ve 85 RPN uygulanan vakanın karşılaştırıldığı bir çalışmada, RPN grubu daha fazla sayıda T1b ve T2 tümör içermesine rağmen, tahmini kan kaybı, sıcak iskemi süresi, operasyon süresi, cerrahi sınır durumu, GFR'de postoperatif düşüş ve komplikasyon oranı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (33). RPN ve açık cerrahi hiler tümörlerde de karşılaştırılmış ve yine benzer sonuçlar bulunmuştur (34). RPN, oldukça zorlu vakalarda bile açık cerrahiye benzer sonuçlarla teknik olarak uygulanabilir bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur. RPN sınırları, açık cerrahinin sınırlarına benzer gözükse de, yeterli robotik operasyon tecrübesi ve vaka hacmi, bu ameliyatı tatminkar sonuçlarla gerçekleştirmek için kritik öneme sahiptir.

Son yıllarda iskemi süresi, üzerinde oldukça tartışılan bir konu olmuştur. Önceleri, bu sürenin postoperatif böbrek fonksiyonlarının restorasyonu için oldukça önemli bir unsur olduğu düşünülmüş ve 25 dakikanın altındaki bir sürenin belirleyici olduğu ileri sürülmüştür ancak, sonraları, elektron mikroskopi ve immünfloresan ile 60 dakikanın altındaki iskemi sürelerinde böbrek hücrelerinde geri dönüşümlü değişikliklerin olduğu gösterilmiştir (35). Bu bulgu, RPN ile uzayan iskemi sürelerinin, açık cerrahiye göre dezavantajlı bir durum olarak görülemeyebileceği açısından önemlidir.

ADRENAL ONKOLOJİK CERRAHİ VE ROBOTİK CERRAHİNİN KULLANIMI

Robotik cerrahinin laparoskopik cerrahiye göre sahip olduğu ergonomi, büyütülmüş 3

boyutlu görüntü, tremor filtreleme ve Endowrist teknoloji gibi önemli avantajları nedeniyle oldukça frajil olan ve etrafındaki önemli organlarla birlikte dar bir sahada yerleşen adrenal bezin cerrahisinde önemli bir opsiyon olarak yerini almıştır.

Robotik adrenalektomi ile laparoskopik adrenalektomiyi karşılaştıran birçok vaka serisi, literatürde yayınlanmıştır. Her iki yöntem arasında erken postoperatif komplikasyonlar açısından önemli bir farklılık yoktur ancak çoğu seride, robotik yöntem daha düşük kan transfüzyon oranları ve daha kısa hastanede kalış süreleri sağlamıştır. Operasyon süreleri ise farklı yayınlarda değişmektedir (36-38). İki yöntemi karşılaştıran yüksek kalitede randomize çalışma ve meta-analiz sayısı kısıtlıdır. Bir randomize kontrollü çalışmada, operasyon süresi robotik grupta daha fazlaydı ancak hastanede kalış süreleri benzerdi. Diğer yandan, robotik grupta perioperatif morbidite de daha fazlaydı (39). Bir meta-analizde, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar, mortalite, açık cerrahiye geçiş açısından fark bulunamazken, hastanede kalış süresi robotik grupta daha kısaydı (40).

Adrenalektomi için cerrahi yaklaşımı belirleyen; geçirilmiş abdominal cerrahi, vücut kitle indeksi, adrenal bezin boyutu, retroperitoneal yağ, adrenalektomi endikasyonu ve tümör yerleşimi gibi önemli faktörler vardır (41). Dünyada en sık uygulanan robotik adrenalektomi tekniği transperitoneal yolla yapılandır (42). Robotik yöntem, özellikle geniş tümörler ve morbid obez hastalar için avantajlıdır (43). Geçirilmiş abdominal cerrahileri olan hastalarda ve hasta pozisyonunu değiştirmeden bilateral adrenalektomi gereksinimi olan hastalarda posterior retroperitoneoskopik adrenalektomi faydalı bir yöntemdir. Akses zorluğu varsa, robot, yine fayda sağlayabilir (44). Bu prosedür, temelde diğer robotik prosedürlerden farklıdır çünkü portlar genellikle tek port tekniğine benzer şekilde daha yakın yerleştirilir. Genellikle yardımcı port olmadan yalnızca üç trokar kullanılır ve bu nedenle gerçekleştirmek için ileri düzeyde deneyim gerektirir. Robotik platform, korteksin korunarak medüller dokunun çıkartıldığı, parsiyel adrenalektomi ve korteks koruyucu cerrahi için de oldukça uygundur. Özellikle, bilateral cerrahi gereken hastalarda bu hastaları yaşam boyu adrenal yetmezlikten korumak için önemli bir yaklaşımdır. Robotik parsiyel adrenalektomi uygulanan 10 hastanın opere edildiği bir seride; tüm hastalar, 3. ayda ve 1. yılda normal bir biyokimyasal profile sahiptir (45).

Malign adrenal hastalıklar için robotun kullanımı oldukça tartışmalı bir konudur. Açık cerrahi ile laparoskopiyi karşılaştıran bazı serilerde açık cerrahi lehine sonuçlar vardır (46, 47). Adrenal malignite için minimal invaziv cerrahi yapılmasını destekleyen kanıt eksikliği ve bu durumun nadir olması, robotun malignitede adrenalektomi için kullanımını tanımlayan tek bir vaka raporunun olması nedeniyle malign adrenal hastalıklarda kullanımı tartışmalıdır (48).

SONUÇ

Robot yardımlı cerrahi, daha karmaşık ve zorlu prosedürleri içerecek şekilde, hızla gelişmektedir. Şu anda, hemen hemen her

ürolojik prosedür, mükemmel sonuçlar ile robotik olarak başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir. Yeni robotik sistemlerin geliştirilmesi ve intraoperatif görüntüleme ve cerrahi planlama ile ilgili teknolojideki ilerlemeler, bu girişimlerin daha da genişlemesine katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Cundy TP, Harling L, Hughes-Hallett A, Mayer EK, Najmaldin AS, Athanasiou T, et al. Meta-analysis of robot-assisted vs conventional laparoscopic and open pyeloplasty in children. Bju Int. 2014;114(4):582-94.
2. Taktak S, Llewellyn O, Aboelsoud M, Hajibandeh S, Hajibandeh S. Robot-assisted laparoscopic pyeloplasty versus laparoscopic pyeloplasty for pelvi-ureteric junction obstruction in the paediatric population: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Urol. 2019;11:1756287219835704.
3. Huang Y, Wu Y, Shan W, Zeng L, Huang L. An updated meta-analysis of laparoscopic versus open pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction in children. Int J Clin Exp Med. 2015;8(4):4922-31.
4. Varda BK, Johnson EK, Clark C, Chung BI, Nelson CP, Chang SL. National trends of perioperative outcomes and costs for open, laparoscopic and robotic pediatric pyeloplasty. J Urol. 2014;191(4):1090-5.
5. Tam YH, Pang KKY, Wong YS, Chan KW, Lee KH. From Laparoscopic Pyeloplasty to Robot-Assisted Laparoscopic Pyeloplasty in Primary and Reoperative Repairs for Ureteropelvic Junction Obstruction in Children. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2018;28(8):1012-8.
6. Chandrasekharam VVS, Babu R. A systematic review and meta-analysis of conventional laparoscopic versus robot-assisted laparoscopic pyeloplasty in infants. J Pediatr Urol. 2021.
7. Silay MS, Danacioglu O, Ozel K, Karaman MI, Caskurlu T. Laparoscopy versus robotic-assisted pyeloplasty in children: preliminary results of a pilot prospective randomized controlled trial. World J Urol. 2020;38(8):1841-8.
8. Kim C. Robotic Urologic Surgery in Infants: Results and Complications. Front Pediatr. 2019;7:187.
9. Lai A, Dobbs RW, Talamini S, Halgrimson WR, Wilson JO, Vigneswaran HT, et al. Single port robotic radical prostatectomy: a systematic review. Transl Androl Urol. 2020;9(2):898-905.
10. Breda A, Territo A, Gausa L, Tugcu V, Alcaraz A, Musquera M, et al. Robot-assisted Kidney Transplantation: The European Experience. Eur Urol. 2018;73(2):273-81.
11. Nashan B, Citterio F. Wound healing complications and the use of mammalian target of rapamycin inhibitors in kidney transplantation: a critical review of the literature. Transplantation. 2012;94(6):547-61.
12. Lenfant L, Sawczyn G, Aminsharifi A, Kim S, Wilson CA, Beksac AT, et al. Pure Single-site Robot-assisted Radical Prostatectomy Using Single-port Versus Multiport Robotic Radical Prostatectomy: A Single-institution Comparative Study. Eur Urol Focus. 2020.
13. Ahlawat R, Sood A, Jeong W, Ghosh P, Keeley J, Abdollah F, et al. Robotic Kidney Transplantation with Regional Hypothermia versus Open Kidney Transplantation for Patients with End Stage Renal Disease: An Ideal Stage 2B Study. J Urol. 2021;205(2):595-602.
14. Prudhomme T, Beauval JB, Lesourd M, Roumiguie M, Decaestecker K, Vignolini G, et al. Robotic-assisted kidney transplantation in obese recipients compared to non-obese recipients: the European experience. World J Urol. 2020.
15. McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, Flum DR, Glasziou P, Marshall JC, et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. Lancet. 2009;374(9695):1105-12.
16. Eltemamy M, Garisto J, Miller E, Wee A, Kaouk J. Single Port Robotic Extra-peritoneal Dual Kidney Transplantation: Initial Preclinical Experience and Description of the Technique. Urology. 2019;134:232-6.
17. Gu L, Ma X, Gao Y, Li H, Li X, Chen L, et al. Robotic versus Open Level I-II Inferior Vena Cava Thrombectomy: A Matched Group Comparative Analysis. J Urol. 2017;198(6):1241-6.
18. Davila V, Rose K, Peng K, Meltzer A, Stone W, Money S, et al. Comparison of Open Versus Robotic Nephrectomy and Inferior Vena Cava Reconstruction for Renal Cell Carcinoma With Inferior Vena Cava Tumor Thrombus. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. 2019;7(2):302.
19. Aghazadeh MA, Goh AC. Robotic Left-sided Level II Caval Thrombectomy and Nephrectomy Using a Novel Supine, Single-dock Approach: Primary Description. Urology. 2018;112:205-8.
20. Zhang K, Zhu G, Liu X, Tian J, Gu Y, Zhai M, et al. Robot-assisted laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection with concomitant inferior vena cava thrombectomy for metastatic mixed testicular germ cell cancer: a case report. J Med Case Rep. 2019;13(1):272.
21. Abaza R, Shabsigh A, Castle E, Allaf M, Hu JC, Rogers C, et al. Multi-Institutional Experience with

Robotic Nephrectomy with Inferior Vena Cava Tumor Thrombectomy. J Urol. 2016;195(4 Pt 1):865-71.
22. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Fernandez-Pello S, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. Eur Urol. 2019;75(5):799-810.
23. Patel HD, Gupta M, Joice GA, Srivastava A, Alam R, Allaf ME, et al. Clinical Stage Migration and Survival for Renal Cell Carcinoma in the United States. Eur Urol Oncol. 2019;2(4):343-8.
24. Palumbo C, Pecoraro A, Rosiello G, Luzzago S, Deuker M, Stolzenbach F, et al. Renal cell carcinoma incidence rates and trends in young adults aged 20-39 years. Cancer Epidemiol. 2020;67:101762.
25. Rosiello G, Palumbo C, Knipper S, Pecoraro A, Luzzago S, St-Hilaire PA, et al. Comparison of survival outcomes in patients with metastatic papillary vs. clear-cell renal cell carcinoma: a propensity-score analysis. World J Urol. 2021;39(2):461-72.
26. Xia L, Talwar R, Taylor BL, Shin MH, Berger IB, Sperling CD, et al. National trends and disparities of minimally invasive surgery for localized renal cancer, 2010 to 2015. Urol Oncol. 2019;37(3):182 e17-e27.
27. Pak JS, Lee JJ, Bilal K, Finkelstein M, Palese MA. Utilization Trends and Short-term Outcomes of Robotic Versus Open Radical Cystectomy for Bladder Cancer. Urology. 2017;103:117-23.
28. Larcher A, Capitanio U, De Naeyer G, Fossati N, D'Hondt F, Muttin F, et al. Is Robot-assisted Surgery Contraindicated in the Case of Partial Nephrectomy for Complex Tumours or Relevant Comorbidities? A Comparative Analysis of Morbidity, Renal Function, and Oncologic Outcomes. Eur Urol Oncol. 2018;1(1):61-8.
29. Hung AJ, Cai J, Simmons MN, Gill IS. "Trifecta" in partial nephrectomy. J Urol. 2013;189(1):36-42.
30. Brassetti A, Anceschi U, Bertolo R, Ferriero M, Tuderti G, Capitanio U, et al. Surgical quality, cancer control and functional preservation: introducing a novel trifecta for robot-assisted partial nephrectomy. Minerva Urol Nefrol. 2020;72(1):82-90.
31. Rosiello G, Palumbo C, Deuker M, Stolzenbach LF, Martin T, Tian Z, et al. Partial nephrectomy in frail patients: Benefits of robot-assisted surgery. Surg Oncol. 2021;38:101588.
32. Harke NN, Mandel P, Witt JH, Wagner C, Panic A, Boy A, et al. Are there limits of robotic partial nephrectomy? TRIFECTA outcomes of open and robotic partial nephrectomy for completely endophytic renal tumors. J Surg Oncol. 2018;118(1):206-11.
33. Kim JK, Lee H, Oh JJ, Lee S, Hong SK, Lee SE, et al. Comparison of robotic and open partial nephrectomy for highly complex renal tumors (RENAL nephrometry score >/=10). PLoS One. 2019;14(1):e0210413.
34. Sagalovich D, Dagenais J, Bertolo R, Garisto JD, Kaouk JH. Trifecta Outcomes in Renal Hilar Tumors: A Comparison Between Robotic and Open Partial Nephrectomy. J Endourol. 2018;32(9):831-6.
35. Parekh DJ, Weinberg JM, Ercole B, Torkko KC, Hilton W, Bennett M, et al. Tolerance of the human kidney to isolated controlled ischemia. J Am Soc Nephrol. 2013;24(3):506-17.
36. Brunaud L, Bresler L, Ayav A, Zarnegar R, Raphoz AL, Levan T, et al. Robotic-assisted adrenalectomy: what advantages compared to lateral transperitoneal laparoscopic adrenalectomy? Am J Surg. 2008;195(4):433-8.
37. Niglio A, Grasso M, Costigliola L, Zenone P, De Palma M. Laparoscopic and robot-assisted transperitoneal lateral adrenalectomy: a large clinical series from a single center. Updates Surg. 2020;72(1):193-8.
38. Lairmore TC, Folek J, Govednik CM, Snyder SK. Improving Minimally Invasive Adrenalectomy: Selection of Optimal Approach and Comparison of Outcomes. World J Surg. 2016;40(7):1625-31.
39. Morino M, Beninca G, Giraudo G, Del Genio GM, Rebecchi F, Garrone C. Robot-assisted vs laparoscopic adrenalectomy: a prospective randomized controlled trial. Surg Endosc. 2004;18(12):1742-6.
40. Economopoulos KP, Mylonas KS, Stamou AA, Theocharidis V, Sergentanis TN, Psaltopoulou T, et al. Laparoscopic versus robotic adrenalectomy: A comprehensive meta-analysis. Int J Surg. 2017;38:95-104.
41. Feng Z, Feng MP, Feng DP, Solorzano CC. Robotic-assisted adrenalectomy using da Vinci Xi vs. Si: are there differences? J Robot Surg. 2020;14(2):349-55.
42. Nomine-Criqui C, Germain A, Ayav A, Bresler L, Brunaud L. Robot-assisted adrenalectomy: indications and drawbacks. Updates Surg. 2017;69(2):127-33.
43. Stefanidis D, Goldfarb M, Kercher KW, Hope WW, Richardson W, Fanelli RD, et al. SAGES guidelines for minimally invasive treatment of adrenal pathology. Surg Endosc. 2013;27(11):3960-80.
44. Morris LF, Perrier ND. Advances in robotic adrenalectomy. Curr Opin Oncol. 2012;24(1):1-6.
45. Simone G, Anceschi U, Tuderti G, Misuraca L, Celia A, De Concilio B, et al. Robot-assisted Partial Adrenalectomy for the Treatment of Conn's Syndrome: Surgical Technique, and Perioperative and Functional Outcomes. Eur Urol. 2019;75(5):811-6.
46. Fiori C, Checcucci E, Amparore D, Cattaneo G, Manfredi M, Porpiglia F. Adrenal tumours: open surgery versus minimally invasive surgery. Curr Opin Oncol. 2020;32(1):27-34.
47. Wu K, Liu Z, Liang J, Tang Y, Zou Z, Zhou C, et al.

Laparoscopic versus open adrenalectomy for localized (stage 1/2) adrenocortical carcinoma: Experience at a single, high-volumecenter. Surgery. 2018;164(6):1325-9.

48. ElHaddad A, Castellani C, Sorantin E, Benesch M, Kampelmuhler E, Singer G, et al. Minimally Invasive Surgery for Pediatric Adrenal Masses-Report on Four Cases. European J Pediatr Surg Rep. 2019;7(1):e75-e8.

Robotik Sistoprostatektomi ve Üriner Diversiyon

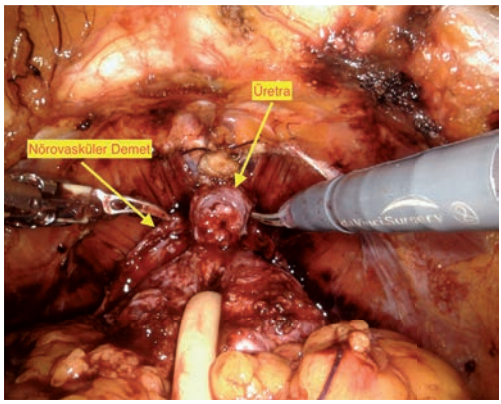
Ali Fuat ATMACA

83 Bölüm

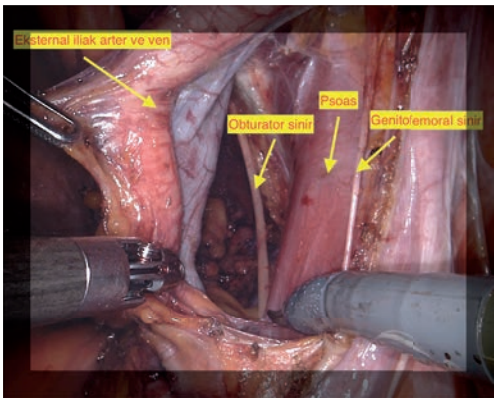
Mesane kanseri erkeklerde görülen kanserler içinde 7. sırada yer almaktadır. Her iki cinsiyet göz önüne alındığında en sık görülen 10. kanserdir. Risk faktörleri ile tanı ve tedavi imkânlarındaki farklılıklar sebebiyle, insidans ve mortalite oranları ülkeler arasında değişiklik göstermektedir. Tanı alan hastaların yaklaşık %75'i mukoza (Ta, carcinoma in situ [CIS]) veya submukoza da (T1) sınırlı hastalığa sahiptir. Kırk yaş altı genç hastalarda, yüzeyel tümör oranı daha yüksektir. Tedavi edilmeyen kasa invaziv kanserlerde 6 ayda metastaz gelişme oranı % 38'dir ve 5 yıllık kanser spefisik mortalite oranı ise %86'dır. Agressif natüründen dolayı metastatik olmayan kasa invaziv kanserlerde mevcut kılavuzların önerisi cisplatin temelli neoadjuvan kemoterapi ve takip eden radikal sistektomidir. Radikal Sistektomi ayrıca yüksek riskli kas tutulumu olmayan bazı hastalara da önerilmektedir.

Laparoskopik sistektominin 1990'lı yıllarda uygulanmaya başlamasından önce geniş bir orta hat insizyonu ile açık sistektomi uygulanmaktaydı. Robotik radikal sistektomi (RRS) ise ilk defa 2003 yılında Menon ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. Özellikle robotik cerrahinin yaygınlaşmaya başlaması ile birlikte 2010 yılında %26 olan minimal invaziv sistektomi oranı 2013 yılında %40'a yaklaşmıştır.

RRS için uygun hasta seçimi açık cerrahiden farklılık gösterebilir. Örneğin, pulmoner kapasitesi azalmış hastalar, Trendelenburg pozisyonunu tolere edemeyebilir. Kompleks ve çok sayıda abdominal cerrahi geçirmiş hastalar laparoskopik cerrahi için uygun olmadığı gibi robotik cerrahi için de güçlük oluşturabilirler. RRS için kesin bir kontrendikasyon olmamakla beraber, yüksek Vücut Kitle İndeksi (VKİ), ileri evre hastalık (T4), büyük hacimli kitleler, kemoterapi ve radyoterapi sonrası kurtarma sistektomisi, öğrenme eğrisinde yapılmaması gereken vakalardır. Abdominoperineal rezeksiyon, low anterior rezeksiyon ve prostatektomi geçirmiş hastalar ile prostat veya rektum tümörleri gibi pelvik tümörler için radyoterapi almış hastaların cerrahilerinin de yine deneyimli cerrahlar tarafından yapılması gerekmektedir.



Resim 1. İntrakorporeal yeni mesane yapılacak hastada kontinans için yeterli uzunlukta korunmuş üretra ve nörovasküler demet



Resim 2. RRS'de genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu (distal alan)

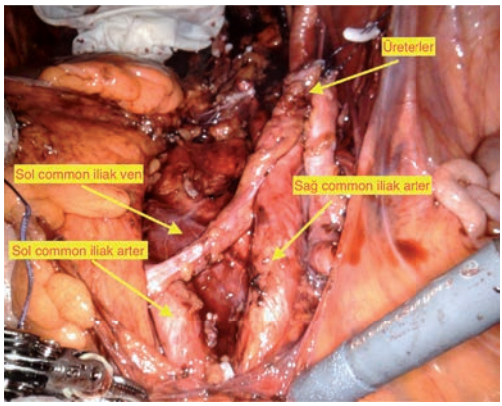
Geçmişte mekanik barsak hazırlığı, enfeksiyon ve anastomoz kaçağı riskini azalttığı düşüncesi ile rutin olarak önerilirdi. Fakat son yıllarda yara enfeksiyonu, sepsis, ileus ve hastanede yatış süreleri bakımından fark görülmediği, hatta ileum kullanıldığında mekanik ve antibiyotikli barsak hazırlığının daha fazla üriner ve clostridium difficile enfeksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Dolayısıyla kolon kullanımı için yeterli bir veri olmamakla beraber ileum kullanılacağı zaman barsak hazırlığına gerek olmadığı ve 6 saatlik açlığın yeterli olabileceği rahatlıkla söylenebilir. Hatta 2 saat öncesine kadar sınırlı sıvı alımına izin verilebiliceği ve özellikle ameliyattan 2 saat önce karbonhidratlı sıvı alımının, postoperatif dönemde açlık, susuzluk, bulantı ve kusmayı azalttığı gösterilmiştir.

Diversiyon için barsak kullanımı postoperatif dönemde gastrointestinal motilitenin geri dönüşünde gecikmeye yol açmaktadır. Son zamanlarda μ-opioid antagonisti olan alvimopan postoperatif ileusu azaltmak ve gastrointestinal motiliteyi hızlandırmak için kullanılmaktadır. Per-operatif alvimopan kullanılan hastalarda gastrointestinal iyileşme daha hızlı olmakta, hastanede kalış süresi kısalmakta ve ileus ile ilişkili morbidite önemli oranda azalmaktadır.

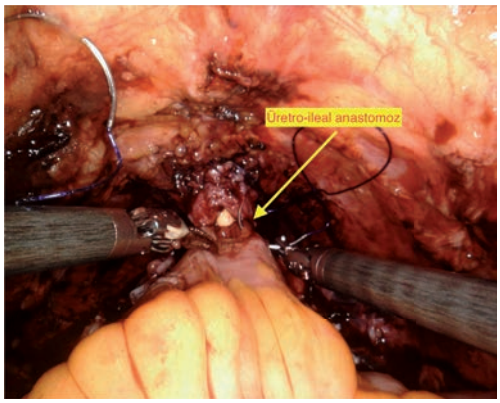
Bir diğer önemli konu venöz tromboemboli (VTE) profilaksisidir. VTE ameliyat sonrası erken dönemde görülebileceği gibi aylar sonra da ortaya çıkabilir. Erken dönemde VTE oranı %3-11 arasındadır. Abdominal ve pelvik malignite cerrahilerinde 4 hafta süre ile enoksiparin kullanımı ile VTE oranlarında 1 haftalık tedaviye göre önemli oranda düşme görülmektedir. Bu yüzden onkolojik pelvik cerrahiden sonra 4 hafta tromboemboli profilaksisi önerilmektedir.

Antibiyotik profilaksisinde kullanılacak ajanlar ise, hem aerob hem de anaeroblara karşı etkili olmalıdır. İkinci veya 3. Kuşak sefalosporinler bu amaçla tavsiye edilmektedir. İnsizyondan önce, 1 saat içinde yapılmış olması gerekmektedir. Erkek hastalarda 24 saat, kadın hastalarda ise 48 saat tedaviye devam edilmelidir.

Cerrahi teknik AS (açık sistektomi) prensipleriyle aynıdır. Hem sistektomi aşa-



Resim 3. RRS'de genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu (proksimal alan). Sol üreter sigmoid posteriorundan sağ tarafa geçirilmiş.

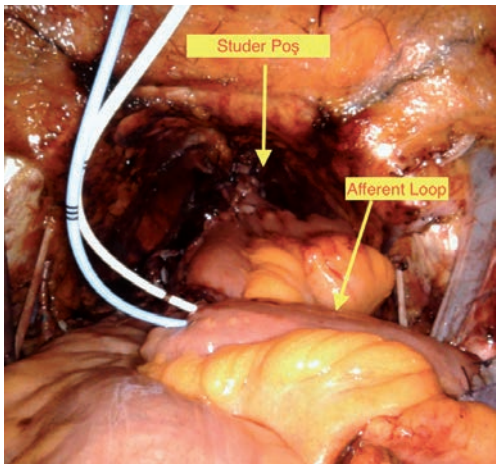


Resim 4. Yeni mesane için üretro-ileal anastomoz

ması, hem lenf nodu diseksiyon aşaması hem de ilal kondüit ve kontinan diversiyon oluşturulma aşamalarında aynı yöntem ve prensipler uygulanmaktadır. Türk Üroloji Akademisi yayını olan "Üroonkoloji Operatif Atlas" kitabındac, cerrahi teknik tarafımızdan yazılan bölümde ayrıntılı olarak açıklanmış olduğundan bu bölümde temel esaslar üzerinde durulacaktır.

RRS sonrası postoperatif bakım açık cerrahi ile aynıdır. Hastaların rutin olarak yoğun bakıma alınmalarına gerek yoktur. Nazogastrik tüpün hemen ameliyat sonrası alınması, uzun süre tutulmasından kaçınılması önerilmektedir. Hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi metabolik problemlerin takibi ve tedavisi önem arzetmektedir. Yeni mesane yapılan hastalarda ameliyat gününden itibaren kateter çıkarılıncaya kadar mesanenin aralıklı irrigasyonu mukus temizliği için önemlidir. Üreteral stentler için kesin bir süre mevcut olmayıp daha çok cerrahın ve kliniğin tecrübesi ile alakalı bir durumdur. Eksternal stent kullanılan durumlarda en az 5 gün tutulması tavsiye edilmekle beraber, çoğu klinik 10-14. günler arasında stentleri almayı tercih etmektedir. Transüretral Foley kateter ise 14. veya 21. günlerde çıkarılmaktadır. Oral beslenmeye erken dönemde geçilmesi, hastanın erken mobilize edilmesi ve daha fazla komplikasyona yol açması sebebiyle total parenteral nutrisyondan kaçınılması gerekmektedir. Solunum egzersizleri ise postoperatif akciğer komplikasyonlarını azaltmaktadır.

Radikal sistektomi öğrenme eğrisi nispeten uzun bir cerrahidir. Açık sistektomi vakalarında yapılan bir çalışmada yıllık 28'den fazla açık sistektomi yapan cerrahların 90 günlük komplikasyon oranlarının oldukça düşük olduğunu ortaya koymuştur. RRS için ilk 20-30 vaka öğrenme eğrisi dönemi olarak kabul edilmektedir. Bu dönemde mutlaka deneyimli bir mentor gözetiminde cerrahi yapılmalı ve mümkünse ileal konduit tercih edilmelidir. Ameliyat süresi 7 saatin, kan kaybı 400 ml'nin altında olmalıdır. Kabul edilebilir yumuşak doku pozitif cerrahi sınır oranı %7'nin altıdır. Yine bu dönemde büyük hacimli kitlelerin, obez hastaların ve radyoterapi almış veya geniş abdomino-



Resim 5. İntrakorporeal yeni mesane (Studer Poş)

pelvik cerrahi geçirmiş hastaların ameliyat edilmesi uygun değildir. Deneyimli cerrah, 30-100 vaka yapmış cerrahtır. Çok deneyimli cerrah ise, 100'den fazla RRS yapmıştır. Artık bu dönemde yapılan ameliyatların %25-50'si yeni mesane veya diğer kontinan rezervuarlar olmalı, Clavien-Dindo grade 3-5 komplikasyon oranları %30'un altında olmalıdır. Her halükârda deneyimden bağımsız olarak onkolojik prensiplere uygun cerrahi yapılması gerektiği muhakkaktır. Dolayısı ile pozitif cerrahi sınır oranları evrelere göre pT2'de %3'ün, pT3'te %15'in, pT4'te %25'in ve tüm evreler göz önüne alındığında %7'nin altında olmalıdır. Yine genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu onkolojik prensiplere uygun olarak yapılmalıdır. Lenf nodu diseksiyonunu proksimal sınırı için bir uzlaşı henüz yoktur. Aortik bifurkasyona kadar önerilmekle birlikte en azından üreterik çapraza kadar lenf nodlarının mutlaka çıkarılması gerekmektedir. Biz kendi pratiğimizde; proksimal sınır aort bifurkasyonu, distalde cloquet nodu, lateralde genotifemoral sinir, medialde obturator sinir ve mesane lateral pedikülleri olmak üzere, genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılmaktayız. Presakral lenf nodları da diseksiyon sahası içinde kalmaktadır. Ayrıca eksternal iliak arter ve ven çepeçevre serbestlenerek damarların laterali ile psoas kasının medialindeki lenf nodları ve Marcille üçgenindeki lenf nodları da çıkarılmaktadır.

Sinir koruyucu cerrahi, mesane boynu ve prostatta büyük hacimli tümör yoksa rahatlıkla yapılabilir. Bu hem potent hastalarda erektil fonksiyonu korumakta hem de yeni mesane yapılan hastalarda kontinansa katkı sağlamaktadır. Üretral uzunluk, kontinansı sağlayan bir diğer önemli faktör olduğundan maksimum uzunluk için çaba gösterilmelidir.

RRS, açık sistektomi ile karşılaştırıldığında onkolojik sonuçlar bakımından risk oluşturmamaktadır. İlk veriler, robotik cerrahide pozitif cerrahi sınır oranlarının yüksek, lokal, abdominal ve peritoneal rekürrenslerin daha fazla olduğu yönündeydi. Ancak daha sonraki çalışmalar cerrahi yöntemin değil tümör biyolojisinin onkolojik sonuçlar üzerine etkili olduğunu gösterdi.

RRS sonrası intrakorporeal olarak en çok tercih edilen ve uygulanan diversiyon yöntemleri ileal kondüit ve ortotopik mesanedir. İntrakorporeal üriner diversiyon, daha az sıvı ve kan kaybı, daha az ağrı, küçük insizyon ve barsak fonksiyonlarının daha hızlı geri gelmesi gibi avantajlara sahiptir. Tekniğin zorluğu, uzun öğrenme eğrisi ve operasyon süresi dezavantajlarıdır.

Robotik intrakorporeal kontinan ve nonkontinan divesiyonlar için hasta seçim kriterleri ve kontrendikasyonlar açık cerrahi ile aynıdır. Renal ve hepatik yetmezlik ile pozitif üretral marjin ortotopik diversiyon için

kesin kontrendikasyon oluşturan durumlardır. Relatif kontrendikasyonlar ise; ileri yaş, multipl komorbiditeler, pelvik radyasyon öyküsü, inflamatuar veya malign barsak hastalığı, ciddi üretral darlık, inkontinans, kontinansı etkileyen nörolojik hastalıklar, yaygın lokal hastalık ve adjuvan radyasyon gerektiren durumlardır. Ayrıca ameliyat sonrası kateterizasyon ihtiyacı olabileceği göz önüne alınarak temiz aralıklı kateterizasyon yapamayacak hastalara da kontinan diversiyon yapılmamalıdır.

Diversiyonla ilgili komplikasyonlar, sistektomi hastalarında görülen morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Barsak problemleri, üriner enfeksiyonlar, üreteroenterik anastomoz darlığı, taş oluşumu gibi, uygulanan diversiyona spesifik olmayan komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. İleal kondüite spesifik parastomal herni, stomal retraksiyon ve stenozis veya yeni mesaneye spesifik inkontinans, hiperkontinans, aferent loop obstrüksiyonu, üretral darlık, poş rüptürü gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Üreteral stent kullanımı ile üreteroenterik anastomoz kaçağı çok düşük oranlarda görülmektedir. Tüm bu sorunlar hem açık hem de robotik cerrahide ortaya çıkabilmektedir.

Robotik ve açık sistektomilerin komplikasyon oranlarının benzer olduğu ancak robotik cerrahide Clavien grade 3-5 komplikasyon oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Fakat postoperatif ileus, perioperatif üriner enfeksiyon veya tromboz bakımından fark gösterilememiştir. Üreteroenterik darlıkların; robotik cerrahide daha fazla görüldüğü, 2009-2014 yılları arasında yayımlanmış olan çalışmalardaki 332 RRS ve 1449 açık sistektomi vakasının analizinde gösterilmiş olmakla beraber ilgili çalışmada intrakorporeal-ekstrakorporeal divesiyon ayrımı yapılmadığı için darlık oranını robotik cerrahiye bağlamak mümkün olmamaktadır.

İntrakorporeal yeni mesane kompleks ve zaman alıcı bir prosedürdür. Karolinska grubunun 70 vakayı içeren serisinde, en sık görülen komplikasyonlar, ilk 30 günde ürosepsis (%8.6), lenfosel (%5.7), abdominal abse (%4.3) ve üreteroileal anastomoz kaçağı (% 4.3), 90 günde ise üriner enfeksiyon (%7), hidronefroz (%4.3) ve üreteroileal anastomoz darlığı (%4.3) şeklinde bildirilmiştir. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniğinin ilk 27 vakasında 30 günde %33 Clavien grade 1-2 ve %15 Clavien grade 3-5 komplikasyon oranları söz konusudur. Ancak tecrübe ile komplikasyonların azaldığı muhakkaktır. Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda vaka sayısı arttıkça operasyon ve hastanede yatış süresi azalmakta aynı zamanda komplikasyon oranları da düşmektedir.

Sonuç olarak; RRS, açık sistektomi. ile eşit onkolojik sonuçlara sahiptir. Hastanede kalış süresinin ve perioperatif transfüzyon oranlarının düşüklüğü önemli avantajlarıdır. İntakorporeal diversiyonlar ise geçtiğimiz on yıl içinde gittikçe artan oranlarda uygulanmaya başlamıştır. Teknik olarak zor bir ameliyattır ve tüm ekibin adaptasyonu önemlidir. Uzun dönem onkolojik sonuçlara menfi bir etkisi olmaksızın uygulanabilen minimal invaziv bir cerrahidir.

KAYNAKLAR

1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.
2. Cai PY, Khan AI, Shoag JE, Scherr DS. Robotic Radical Cystectomy in the Contemporary Management of Bladder Cancer. Urol Clin North Am. 2021 Feb;48(1):45-50.

3. Menon M, Hemal AK, Tewari A, et al. Nerve-sparing robot-assited radical cystoprostatectomy and urinary diversion. BJU Int. 2003; 92:232-236
4. Bachman AG, Parker AA, Shaw MD, et al. Minimally invasive versus open approach for cystectomy: trends in the utilization and demographic or clinical predictors using the national cancer database. Urology 2017;103:99–105.
5. Chan KG, Guru K, Wiklund P, et al. Robot-assisted radical cystectomy and urinary diversion: technical recommendations from the Pasadena Consensus Panel. Eur Urol 2015;67(3):423–31.
6. Xu R, Zhao X, Zhong Z, Zhang L. No advantage is gained by preoperative bowel preparation in radical cystectomy and ileal conduit: a randomized controlled trial of 86 patients. Int Urol Nephrol 2010;42:947–50.
7. Large MC, Kiriluk KJ, DeCastro J, et al. The impact of mechanical bowel preparation on postoperative complications for patients undergoing cystectomy and urinary diversion. J Urol 2012;188(5):1801–5.
8. Lee CT, Chang SS, Kamat AM, et al. Alvimopan accelerates gastrointestinal recovery after radical cystectomy: a multicenter randomized placebo-controlled trial. Eur Urol 2014;66:265–72
9. Klaassen Z, Arora K, Goldberg H, et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis after radical cystectomy: a call for adherence to current guidelines. J Urol 2018;199(4):906–14.
10. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. N Engl J Med 2002;346(13):975–80.
11. Atmaca AF, Asil E. Robotik Radikal Sistektomi, Genişletilmiş Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu, İntrakorporeal İleal Konduit/İntrakorporeal Yeni Mesane (Studer Poş).. Üroonkoloji Operatif Atlas. Editör: Sakıp Erturhan. İstanbul: TÜD/Türk Üroloji Akademisi Yayını No:20, 2020;191-207
12. Hosseini A, Adding C, Nilsson A, Jonsson MN, Wiklund NP. Robotic cystectomy: surgical Technique. BJU Int. 2011; 108:962-968
13. Atmaca AF. Erkekte robotik radikal sistektomi. Robotik Üroloji Güncelleme. Editör: Atmaca AF. İstanbul: TÜD/Türk Üroloji Akademisi Yayını No:10, 2016;97-105
14. Leow JJ, Reese S, Trinh QD, et al. Impact of surgeon volume on the morbidity and costs of radical cystectomyin the USA: a contemporary population-based analysis. BJU Int 2015;115(5):713–21.
15. Novara G, Svatek RS, Karakiewicz PI, et al. Soft tissue surgical margin status is a powerful predictor of outcomes after radicalcystectomy: a multicenter study of more than 4,400 patients. J Urol 2010;183:2165–70.
16. Kessler TM, Burkhard FC, Perimenis P, et al. Attempted nerve sparing surgery and age have a significant effect on urinary continence and erectile function after radical cystoprostatectomy and ileal orthotopic bladder substitution. J Urol 2004;172:1323–7.
17. Almassi N, Zargar H, Ganesan V, et al. Management of challenging urethro-ileal anastomosis during robotic assisted radical cystectomy with intracorporeal neobladder formation. Eur Urol 2016;69(4):704–9.
18. Bochner BH, Dalbagni G, Marzouk KH, et al. Randomized trial comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: oncologic outcomes. Eur Urol 2018;74(4):465–71.
19. Nguyen DP, Al Hussein Al Awamlh B, Wu X, et al. Recurrence patterns after open and robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer. Eur Urol 2015;68(3):399–405.
20. Venkatramani V, Reis Isildinha M, Castle Erik P, et al. Predictors of recurrence, and progression-free and overall survival following open versus robotic radical cystectomy: analysis from the RAZOR trial with a 3-year followup. J Urol 2020;203(3):522–9.
21. Nguyen DP, Al Hussein Al Awamlh B, O'Malley P,et al. Factors impacting the occurrence of local, distant and atypical recurrences after robotassisted radical cystectomy: a detailed analysis of 310 patients. J Urol 2016;196(5):1390–6.
22. Collins JW, Tyritzis S, Nyberg T, et al. Robot-assisted radical cystectomy (RARC) with intracorporeal neobladder–what is the effect of the learning curve on outcomes? BJU Int 2014;113:100–7.
23. Spencer ES, Lyons MD, Pruthi RS. Patient Selection and Counseling for Urinary Diversion. Urol Clin North Am. 2018 Feb;45(1):1-9.
24. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. J Urol 2003;169(3):985–90.
25. Farnham SB, Cookson MS. Surgical complications of urinary diversion. World J Urol 2004;22(3):157–67.
26. Madersbacher S, Mo¨ hrle K, Burkhard F, et al. Long-term voiding pattern of patients with ileal orthotopic bladder substitutes. J Urol 2002;167(5):2052–7.
27. Skinner E, Daneshmand S. Orthotopic urinary diversion. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, et al, editors. Campbell-Walsh urology, Vol. 3, 11th edition. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.2344–86.e2345.
28. Ng CK, Kauffman EC, Lee MM, et al. A comparison of postoperative complications in open versus robotic cystectomy. Eur Urol 2010;57(2):274–81.
29. Goh AC, Belarmino A, Patel NA, et al. A populationbased study of ureteroenteric strictures after openand robot-assisted radical cystectomy. Urology 020;135:57–65.
30. Tyritzis SI, Hosseini A, Collins J, et al. Oncologic, functional, and complications outcomes of robotassisted radical cystectomy with totally intracorporeal neobladder diversion. Eur Urol 2013;64(5):734–41.
31. Canda AE, Atmaca AF, Altinova S, et al. Robot-assisted nerve-sparing radical cystectomy with bilateral extended pelvic lymph node dissection (PLND) and intracorporeal urinary diversion for bladder cancer: initial experience in 27 cases. BJU Int 2012;110(3):434–44.
32. Desai Mihir M, Gill Inderbir S, de Castro Abreu Andre Luis, et al. Robotic intracorporeal orthotopic neobladder during radical cystectomy in 132 patients. J Urol 2014;192(6):1734–40.
33. Schumacher MC, Jonsson MN, Hosseini A, et al. Surgery-related complications of robot-assistedradical cystectomy with intracorporeal urinary diversion. Urology 2011;77(4):871–6.

Robotik Radikal Prostatektomi

Fatih ALTUNRENDE, Ahmet Semih GÜLESER

84 Bölüm

1. GİRİŞ

Robot yardımlı cerrahi ilk defa 1985 yılında Kwoh ve arkadaşları tarafından nöroloji alanında uygulanmıştır. Yaygınlaşması ise Binder ve arkadaşların 2000 yılında Almanya'da ilk robotik radikal prostatektomide kullanılmasından sonra olmuştur.

2. ROBOTİK RADİKAL PROSTATEKTOMİ; CERRAHİ YAKLAŞIM BASAMAKLARI

Robotik radikal prostatektomide ekstraperitoneal, intraperitoneal ve perineal olarak üç farklı yaklaşım bulunmaktadır. Hangi yaklaşımın en iyi seçenek olduğu konusunda henüz bir fikir birliği oluşmamış olup, cerrahın tecrübesi ve hastaya bağlı özel durumlar kullanılacak tekniği belirlemede önemli etkenlerdir. Örneğin ağır abdominal cerrahi geçiren hastalarda ekstraperitoneal veya perineal yaklaşım seçilmesi daha doğru bir yaklaşımdır.

Robotik radikal prostatektomide hasta hazırlığı için asetilsalisilik asit cerrahiden 7 gün önce, klopidogrel 5 gün önce, heparin 24 saat önce ve düşük molekül ağırlıklı heparinler ise 12 saat önce kesilmelidir. Bağırsak hazırlığı konusunda uzatılmış bağırsak temizliği ve temizlik yapılmaması gibi farklı yaklaşımlar bulunmakla birlikte cerrahiden 6 saat önce rektal lavman uygulanmasını içeren kısaltılmış bağırsak temizliği son dönemde en çok kullanılan yöntemdir.

Transrektal prostat biyopsisi sonrasında enflamasyonun baskılanması için cerrahi öncesi 4-6 hafta beklenmesi önerilmektedir. Robotik radikal prostatektomi prosedürü için genel anestezi tercih edilir.

Geniş görüş alanı sağlaması nedeniyle daha sık uygulanan transperitoneal teknikte; hastaya 30 derece trendelenburg pozisyonu verilir. Cerrahi saha temizliğinden sonra, 16 F üretral kateter steril olarak yerleştirilir. Cerrahi öncesi hasta pozisyonu Şekil 1' de verilmiştir. Yapılan subumblikal insizyondan Veress iğnesi ile abdominal kaviteye girilerek gaz basıncı 16 mm Hg' ya kadar çıkarılır. 12 mm optik görüntüleme sistemi trokarı yerleştirilir. Periumblikal yapışıklık riski olan hastalarda Hasson's



Şekil 1. Hasta Pozisyonu



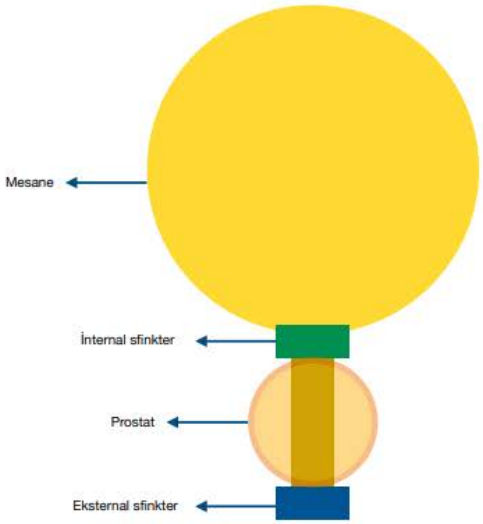
Şekil 2. Port yerleşim yerleri

tekniği ile kamera trokarı yerleştirilebilir. Trokarların yerleşim yerleri Şekil 2' de verilmiştir. Operasyon masasının konumu kilitlendikten sonra robot bağlanır. Abdomen içi gaz basıncı 12 mm Hg' ya düşürülür. 30 derece optik subinguinal kamera trokarından girilir. Sol kola bipolar forseps, sağ kola monopolar makas ve üçüncü kola grasper yerleştirilir. Elektrik akımı bipolar forseps için 20-40 W arasında, monopolar makas için 40 W olarak ayarlanır.

3. PELVİK LENF NODU DİSEKSİYONU

Pelvik lenf nodu diseksiyonun sağ kalım dahil onkolojik sonuçları iyileştirdiğine dair yeterli kanıt bulunmamakla birlikte hastalığın evresi ve prognozu hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Pelvik lenf nodu diseksiyonu sınırlı ve genişletilmiş olarak iki farklı şekilde yapılabilir. Sınırlı diseksiyonu obturatuar fossa ve internal iliak arter etrafında lenfoid dokuyu içerirken, genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunda buna ek olarak eksternal iliak arter ve ven etrafındaki lenfoid dokunun iliak çapraz düzeyine kadar çıkarılması amaçlanır. Diseksiyonun genişletilmesi hastaların %94' ünde doğru evreleme yapılmasını sağlar.

Da Vinci Xi gibi gelişmiş sistemlerde kamera kolu değiştirilebildiği için genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu robotik cerrahide teknik olarak mümkün hale gelmiştir. Ana iliak ven etrafındaki doku longitudinal olarak insize edildikten sonra ven distalde pelvik kemiğe, proksimalde ise iliak artere kadar diseke edilir. Lenfatik doku grasper yardımıyla tutularak psoas kasından künt bir şekilde ayrılır. Obturatuar sinir bulunarak lenfatik ve yağlı dokudan künt şekilde diseke edilir. Obturator sinirin hasarlanmaması için etrafı dikkatli bir şekilde boşaltılır. Spesmen distal ve proksimalden klipslenerek bir bütün halinde çıkarılır. Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu ise obturatuar fossayla beraber internal iliak arter ve ven etrafındaki lenf nodlarının da çıkarılması için kullanılan bir terimdir. Robotik pelvik lenf nodu diseksiyonunda kanama, lenfosel gelişimi, vasküler ve nöral yaralanmalar gibi komplikasyonlar görülebilir. Lenf nodu diseksiyonu sırasında klips kullanımı lenfosel gelişimin engellenmesi



Şekil 3. İnternal ve eksternal sfinkter

için oldukça önemlidir. Sinir hasarlanmaları genellikle diseksiyon sırasında obturator sinirin hasarlanmasıyla meydana gelir ve uyluk iç rotator kaslarının kullanılmamasıyla sonuçlanır. Doğru cerrahi tekniğin kullanıldığı dikkatli bir diseksiyon ile çok düşük oranlarda görülmektedir.

4. MESANE BOYNU DİSEKSİYONU

Mesane boynu üç tabakalı kas tabakasıyla anatomik internal sfinkter olarak görev yapmaktadır (Şekil 3). Mesane boynu pasif idrar kontinansından sorumludur. Bu nedenle mesane boynunun korunması cerrahi sonrası idrar kontinansının daha erken dönmesiyle ilişkilidir. Mesane boynunun korunmasın cerrahi sınır pozitifliğini arttırmadığı görülmüştür. Median lobu olan ve geçirilmiş trans üretral rezeksiyon öyküsü olan hastalarda mesane boynunun korunması her zaman mümkün olmayabilir. Robotik cerrahide görüş ve cerrahi kolların manevra kabiliyeti sayesinde mesane boynunun korunması daha yüksek oranlarda gerçekleştirilebilir.

Mesane boynu korunması teknik olarak ilk defa 1991 yılında tanımlanmış olup, geriye kanser dokusu bırakılmadan ve internal sfinkter korunarak, prostatik üretranın diseke edilmesi amaçlanır. Mesane boynu korunması idrar kontinansının sağlanması için pozitif prediktif bir faktör olarak belirlenmiştir. Yapılan bir meta analizde; mesane boynu korunmasının 3., 6., ve 12. aylarda idrar kaçırma oranlarını azalttığı ortaya konulmuştur. Ayrıca bu hastalarda post operatif üretral darlığın daha düşük oranda saptandığı bildirilmiştir.

5. SİNİR KORUYUCU CERRAHİ

Cerrahide kanserin kontrol altına alınması, kontinansın sağlanması ve ereksiyonun devam ettirilmesi 3 temel amaç olarak değerlendirilmektedir. Radikal prostatektomide "trifecta" olarak adlandırılan bu üçlü hedef, operasyonun tam başarısını tanımlamada kullanılmaktadır. Robotik cerrahide nörovasküler demetin diseksiyonu için intrafasyal, interfasyal ve ekstrafasyal olmak üzere farklı teknikler kullanılabilir. İntrafasyal teknikte prostat kapsülü ile prostatik fasya arasındaki plandan diseksiyon yapılırken, interfasyal teknikte ise prostatik fasya ile lateral fasya arasındaki plandan diseksiyon tamamlanır. Ekstrafasyal teknikte ise diseksiyon nörovasküler demetin dışındaki plandan yapılmakta olup, kavernöz sinir korumanın hedeflenmediği olgularda yapılmaktadır. Diseksiyon cerrahın tercihine göre antegrad ya da retrograd olarak yapı-

labilir. Kan kaybının azaltılması ve traksiyonun mümkün olduğunca azaltılması önerilmektedir. Dorsal ven kompleksinin ligasyonunun endopelvik fasya diseksiyonu sonrasına bırakılması ve termal enerji yerine keskin diseksiyon kullanılması tercih edilmelidir.

Sinir koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda cerrahi sınır pozitifliğinin daha yüksek oranda olduğunu bildiren seriler olmakla birlikte bu bilgi henüz kanıtlanamamıştır. Sinir koruyucu cerrahide diseksiyon planı posterolateral kısımda prostata çok olduğu için bu bölgede pozitif cerrahi sınır açısından özellikle dikkatli olunmalıdır. Periprostatik fasyanın çok katmanlı yapısı farklı cerrahi planlarda diseksiyon yapılmasına olanak tanımaktadır. Ekstra prostatik yayılım riski düşük olan hastalarda prostatik kapsüle daha yakın diseksiyon yapılabilirken, yüksek riskli hastalarda prostatik kapsülden mümkün oldukça uzak kalınmalıdır. Ekstra prostatik yayılımın prostat kapsül ünden uzaklığı tümör boyutuyla ilişki olmakla birlikte; apekste 3,3 mm, midglandda 3,4 mm ve basede 3,7 mm olarak tespit edilmiştir. Ekstra prostatik yayılım şüphesi olan iyi seçilmiş hastalarda da tecrübeli ellerde sinir koruyucu cerrahi yapılabilir. Sinir koruyucu cerrahide cerrahi sınır pozitiflik oranı cerrahın tecrübesiyle direkt olarak ilişkilidir.

6. ROBOTİK CERRAHİ SONUÇLARI

Robotik radikal prostatektominin kullanıma girmesi cerrahlara geniş görüş alanı ve yüksek hareket kabiliyeti sağlamıştır.

6.1. Cerrahi Süre

Robotik cerrahide öğrenme eğrisinin cerrahi süreyle direkt olarak ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Mikhail ve arkadaşlarının paylaşmış olduğu klinik deneyimlerinde, ilk 100 vakada cerrahi süre 342 dakika iken, son 100 vakada 208 dakika olarak kaydedilmiştir. Patel ve arkadaşları ilk 50 vakadaki cerrahi süreyi 202 dakika, son 50 vakadaki süreyi ise 141 dk olarak raporlamışlardır. Bunun yanında robotik cerrahide öğrenme eğrisi, laparoskopiye göre oldukça kısadır. Menon ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, ortalama 18 vaka sonra cerrahi sürenin açık ve laparoskopik cerrahiyle aynı olduğu gösterilmiştir.

6.2. Kan kaybı ve transfüzyon

Robotik cerrahi serilerinde prostatektomi sırasında tahmini kan kaybı genellikle 200 ml' in altında olarak verilmektedir. Cerrahi tecrübe, yaş, kardiyak hastalık geçmişi ve antikoagülan kullanımı gibi faktörler cerrahi sırasında kan kaybını etkilemektedir. Açık radikal prostatektomi serilerinde kan transfüzyon oranı %4-67 iken, robotik radikal prostatektomi serilerinde ise transfüzyon oranı %0-4 olarak tespit edilmiştir.

6.3. İntra ve peri operatif komplikasyonlar

Robotik prostatektomide cerrahi sonrası perioperatif dönemde; rektal yaralanma, kanama, idrar yolu enfeksiyonu, derin ven trombozu, miyokart enfarktüsü, anastomoz kaçağı, akut üriner retansiyon, ileus, kan transfüzyonu, yara enfeksiyonu, ürinom ve insizyonel herni gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Robotik radikal

Tablo 1. İntra ve peri operatif komplikasyon oranları

	RYRP (%)	LRP (%)	ARP (%)
Mesane boynu kontraktürü	1.0	2.1	4.9
Anastomoz kaçağı	1.0	4.4	3.3
Enfeksiyon	0.8	1.1	4.8
Organ yaralanması	0.4	2.9	0.8
İleus	1.1	2.4	0.3
Derin ven trombozu	0.6	0.2	1.4
Clavien I	2.1	4.1	4.2
Clavien II	3.9	7.2	17.5
Clavien IIIa	0.5	2.3	1.8
Clavien IIIb	0.9	3.6	2.5
Clavien IV	0.6	0.8	2.1
Clavien V	<0.1	0.2	0.2

RYRP: Robot yardımlı radikal prostatektomi, LRP: Laparoskopik Radikal Prostatektomi, ARP: Açık radikal prostatektomi

prostatektomide komplikasyonların oranı cerrahi tecrübenin artmasıyla birlikte azalmaktadır. Robot yardımlı, laparoskopik ve açık tekniklere göre komplikasyon oranları Tablo 1'de verilmiştir.

6.4. Hastanede kalış süresi

Robotik prostatektomi uygulanan hastalarda hastanede kalış süresi açık ve laparoskopik cerrahiye göre kısalmaktadır. Patel ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada robotik prostatektomi sonrası ortalama hastanede kalış süresi 1,1 gün olarak tespit edilmiştir.

6.5. Cerrahi sınır ve kanseri kontrolü

Hangi teknikle yapılırsa yapılsın radikal prostatektomide asıl amaç tüm kanserli dokunun çıkarılmasıdır. Kanser kontrolünün tam olarak yapılması öncelikli amaç olarak görülmektedir. Robotik radikal prostatektomide cerrahi sınır pozitiflik oranı merkeze ve hastalığın evresine göre değişebilmektedir. Cerrahi sınır pozitifliğini hastalığın evresine göre değerlendiren bir çalışmada; T2a için %17, T2b %36 ve T3 için %58 cerrahi pozitiflik saptanmıştır. Cerrahi sınır pozitifliği oranı literatürde yapılan çalışmalarda standardize olmadığı ve subjektif kriterlerle belirlendiği için robotik teknik ile kıyas yapmak oldukça zordur. Özellikle apeks diseksiyonu sırasında geriye prostat dokusunun bırakılması cerrahi sınır pozitifliğine neden olabilmektedir. Robotik cerrahide sunulan daha iyi görüş imkanı ile bu diseksiyonun daha kolay yapılabilmesi iyatrojenik cerrahi sınır pozitifliğini azaltabilir.

6.6. Kontinans

Radikal prostatektomi sonrası üriner kontinans için farklı tanımlar bulunmakla birlikte genellikle ped ihtiyacı olmayan ya da sadece güvenlik pedi kullanan has-

talar kontinan olarak kabul edilir. Cerrahi sonrası inkontinans için risk faktörleri yaş, obezite ve yüksek prostat hacmi olarak sıralanabilir. Cerrahi tecrübe ve öğrenme eğrisi de inkontinans gelişimi için önemli bir faktördür. 500 vakadan daha deneyimli cerrahlar tarafından yapılan robotik prostatektomilerde inkontinans oranlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde puboprostatik ligamanın korunması, mesane boynunun korunması, sinir koruyucu cerrahi ve posterior musküloFasyal rekonstrüksiyon uygulanması inkontinans riskini azalmaktadır. Walsh ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada robotik radikal prostatektomi geçiren hastalarda pedsiz inkontinans tanımına göre 3., 6. Ve 12. aylarda inkontinans oranları sırasıyla, %46, %20 ve %7 olarak bildirilmiştir.

6.7. Potens

Prostatektomi sonrası kavernöz sinirlerin hasarlanmasına bağlı olarak erektil disfonksiyon meydana gelebilmektedir. Bu sinirler normal erektil fonksiyonların korunması için en önemli yapıdır. Hastalarda seksüel fonksiyonların korunabilmesini etkileyen hasta ve cerrahi faktörler bulunmaktadır. Hasta kaynaklı faktörlerin en önemlileri yaş ve bazal seksüel fonksiyondur. Cerrahi kaynaklı faktörler ise korunan nörovasküler demet sayısı ve cerrahi tecrübe olarak sıralanabilir. Seksüel fonksiyonların korunmasındaki ana yaklaşım nörovasküler demetin travmatik ve termal hasardan korunmasıdır. Robotik cerrahinin sağladığı avantajlar bu diseksiyonun daha doğru şekilde yapılmasını sağlamaktadır. Literatürde robotik cerrahi sonrası seksüel fonksiyonların korunma oranı %20-97 arasında verilmektedir. 12000 robotik radikal prostatektomi geçiren hasta üzerine yapılan bir meta analizde; sinir koruyucu prosedür uygulanan popülasyonda 12. ayda potens oranı %92 olarak tespit edilmiştir.

Bazı hastalarda ise nörovasküler demetin korunması mümkün olmayabileceği gibi sinir koruma prosedürü başarıyla uygulanmış olsa bile erektil disfonksiyon gelişebilmektedir. Bu durumda hastanın eski erektil fonksiyonlarını geri kazanabilmesi için penil rehabilitasyon tedavileri uygulanabilmektedir. En yaygın olarak kullanılan tedavi; oral tadalafil olsa da etkisi henüz kanıtlanmış değildir. Bunun yanında intra kavernöz enjeksiyon tedavileri, trans üretral alprostadil ve vakum cihazları da kullanılabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Z. S. Dovey ve A. K. Tewari, "Anatomical robotic prostatectomy: technical factors to achieve superb continence and erectile function", *Transl. Androl. Urol.*, c. 9, sy 2, ss. 887-897, Nis. 2020, doi: 10.21037/tau.2020.01.15.
2. I. Moncada, I. López, J. Ascencios, P. Krishnappa, ve D. Subirá, "Complications of robot assisted radical prostatectomy", *Arch. Esp. Urol.*, c. 72, sy 3, ss. 266-276, Nis. 2019.
3. R. Li, F. G. Petros, J. B. Kukreja, S. B. Williams, ve J. W. Davis, "Current technique and results for extended pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy", *Investig. Clin. Urol.*, c. 57, sy Suppl 2, ss. S155-S164, Ara. 2016, doi: 10.4111/icu.2016.57.S2.S155.
4. K.-H. Huang, S. C. Carter, ve J. C. Hu, "Does robotic prostatectomy meet its promise in the management of prostate cancer?", *Curr. Urol. Rep.*, c. 14, sy 3, ss. 184-191, Haz. 2013, doi: 10.1007/s11934-013-0327-8.
5. P. Whelan, S. Ekbal, ve A. Nehra, "Erectile dysfunction in robotic radical prostatectomy: Outcomes and management", *Indian J. Urol. IJU J. Urol. Soc. India*, c. 30, sy 4, ss. 434-442, Eki. 2014, doi: 10.4103/0970-1591.142078.
6. S. Chopra, M. Alemozaffar, I. Gill, ve M. Aron,

"Extended lymph node dissection in robotic radical prostatectomy: Current status", *Indian J. Urol. IJU J. Urol. Soc. India*, c. 32, sy 2, ss. 109-114, Haz. 2016, doi: 10.4103/0970-1591.163303.
7. Ž. Kaštelan *vd.*, "Extraperitoneal radical prostatectomy with the Senhance Surgical System robotic platform", *Croat. Med. J.*, c. 60, sy 6, ss. 556-559, Ara. 2019.
8. "Kwoh YS, Hou J, Jonckheere EA, Hayati S (1988) A robot with improved absolute positioning accuracy for CT guided stereotactic brain surgery. IEEE Trans Biomed Eng 35(2):153–160".
9. M. Menon, A. Shrivastava, ve A. Tewari, "Laparoscopic radical prostatectomy: conventional and robotic", *Urology*, c. 66, sy 5 Suppl, ss. 101-104, Kas. 2005, doi: 10.1016/j.urology.2005.06.008.
10. V. Sharma ve R. J. Karnes, "Much ado about robotic versus open radical prostatectomy", *Lancet Oncol.*, c. 19, sy 8, ss. 1003-1004, Ağu. 2018, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30417-0.
11. A. Kumar, V. R. Patel, S. Panaiyadiyan, K. R. Seetharam Bhat, M. C. Moschovas, ve B. Nayak, "Nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy: Current perspectives", *Asian J. Urol.*, c. 8, sy 1, ss. 2-13, Oca. 2021, doi: 10.1016/j.ajur.2020.05.012.
12. H. van Poppel, W. Everaerts, L. Tosco, ve S. Joniau, "Open and robotic radical prostatectomy", *Asian J. Urol.*, c. 6, sy 2, ss. 125-128, Nis. 2019, doi: 10.1016/j.ajur.2018.12.002.
13. T. J. Bivalacqua, P. M. Pierorazio, ve L.-M. Su, "Open, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: optimizing the surgical approach", *Surg. Oncol.*, c. 18, sy 3, ss. 233-241, Eyl. 2009, doi: 10.1016/j.suronc.2009.02.009.
14. K. R. S. Bhat, S. K. Raghunath, N. Srivatsa, C. Tejus, K. Vishruth, ve R. A. Kumar, "Outcomes of Minimally Invasive Radical Prostatectomy-a Contemporary Review", *Indian J. Surg. Oncol.*, c. 11, sy 4, ss. 580-588, Ara. 2020, doi: 10.1007/s13193-020-01125-3.
15. S. Kilminster, S. Müller, M. Menon, J. V. Joseph, D. J. Ralph, ve H. R. H. Patel, "Predicting erectile function outcome in men after radical prostatectomy for prostate cancer", *BJU Int.*, c. 110, sy 3, ss. 422-426, Ağu. 2012, doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10757.x.
16. T. E. Ahlering, A. Gordon, B. Morales, ve D. W. Skarecky, "Preserving continence during robotic prostatectomy", *Curr. Urol. Rep.*, c. 14, sy 1, ss. 52-58, Şub. 2013, doi: 10.1007/s11934-012-0295-4.
17. J. A. Cadeddu, "Re: Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction after Robotic versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial", *J. Urol.*, c. 195, sy 2, s. 354, Şub. 2016, doi: 10.1016/j.juro.2015.10.124.
18. Y. Du *vd.*, "Robot-Assisted Radical Prostatectomy Is More Beneficial for Prostate Cancer Patients: A System Review and Meta-Analysis", *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.*, c. 24, ss. 272-287, Oca. 2018, doi: 10.12659/msm.907092.
19. M. Menon, "Robotic radical retropubic prostatectomy", *BJU Int.*, c. 91, sy 3, ss. 175-176, Şub. 2003, doi: 10.1046/j.1464-410x.2003.04070.x.
20. J. Binder, R. Bräutigam, D. Jonas, ve W. Bentas, "Robotic surgery in urology: fact or fantasy?", *BJU Int.*, c. 94, sy 8, ss. 1183-1187, Kas. 2004, doi: 10.1046/j.1464-410x.2004.05130.x.
21. G. Rosiello, M. Bandini, ve A. Briganti, "Salvage pelvic lymph node dissection for lymph node recurrent prostate cancer", *Curr. Opin. Urol.*, c. 29, sy 6, ss. 629-635, Kas. 2019, doi: 10.1097/MOU.0000000000000674.
22. S. Geuna, L. Muratori, F. Fregnan, M. Manfredi, R. Bertolo, ve F. Porpiglia, "Strategies to improve nerve regeneration after radical prostatectomy: a narrative review", *Minerva Urol. E Nefrol. Ital. J. Urol. Nephrol.*, c. 70, sy 6, ss. 546-558, Ara. 2018, doi: 10.23736/S0393-2249.18.03157-0.
23. A. Srivastava, A. Peyser, S. Gruschow, N. Harneja, K. Jiskrova, ve A. K. Tewari, "Surgical strategies to promote early continence recovery after robotic radical prostatectomy", *Arch. Esp. Urol.*, c. 65, sy 5, ss. 529-541, Haz. 2012.
24. V. Ficarra *vd.*, "Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy", *Eur. Urol.*, c. 62, sy 3, ss. 405-417, Eyl. 2012, doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.045.
25. F. P. Secin, "The learning curve of robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy: what is the evidence?", *Arch. Esp. Urol.*, c. 64, sy 8, ss. 830-838, Eki. 2011.
26. F. Atug ve R. Thomas, "Transperitoneal versus extraperitoneal robotic-assisted radical prostatectomy: which one?", *Minerva Urol. E Nefrol. Ital. J. Urol. Nephrol.*, c. 59, sy 2, ss. 143-147, Haz. 2007.

Laparoskopik ve Robotik Cerrahi Komplikasyonları

Yaşar ÖZGÖK, Murat ZOR

85 Bölüm

GİRİŞ

Kendine has anatomik, fizyolojik ve teknik özellikleri nedeniyle, Robotik ve Laparoskopik cerrahi çoğunlukla birbirine benzer özelliklere sahiptir. Hasta özellikleri, kanserin doğası ve cerrahın öğrenme eğrisi komplikasyon oranlarını belirleyen faktörlerdir. Açık cerrahi yöntemlere kıyasla; Laparoskopi ve Robot yardımlı cerrahi teknikler, kabul edilebilir morbidite ve mortalite oranları ile daha güvenlidir.

Bu bölümde Laparoskopik ve Robotik cerrahinin komplikasyonları tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: Üroloji, laparoskopi, robot yardımlı cerrahi, prostatektomi, sistektomi, nefrektomi, pyeloplasti, diversiyon, komplikasyon.

EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Her iki cerrahi girişim temelde birbirinin benzeri komplikasyonlar olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle de her iki cerrahi girişim komplikasyonları birlikte incelenecektir. Kamera ve port giriş komplikasyon oranları %1'lerin altındadır. Laparoskopik cerrahide bağırsak ve vasküler yaralanma oranı tüm yaralanmaların %76'sını oluşturmaktadır. Yayınlar, tüm ince ve kalın barsak yaralanmalarının yaklaşık %50'sinin ilk 24 saatte tespit edilemediğini göstermişlerdir. Chandler ve ark'nın yaptığı çalışma sonuçları abdominal girişe bağlı komplikasyonları %0,05-0,3 olarak göstermişlerdir. Yapılan çalışmada ince barsak %25, iliak arter, kolon, iliak veya başka bir retroperitoneal ven, mezenterik damarlardan köken alan damarlar %7, aort %6, inferior vena kava %4, abdominal duvar damarları %4, mesane %3, karaciğer %2 ve diğerleri <%2dir.

Bhoyrul ve ark'nın yaptığı çalışmada, 629 olguda trokar hasarına bağlı 32 ölüm bildirilmiştir. Bunlardan 26'sı vasküler yaralanmaya bağlı iken 6'sı barsak yaralanmasına bağlı olarak görülmüştür. Ölüme neden olan damar yaralanmaları en sık aort ve vena kava yaralanmalarıdır. Gastrointestinal yaralanma görülen hastaların %10'unda tanının geciktiği ve bu hastalarda mortalite oranının %21 olduğu göste-

rilmiştir. Hung ve ark. toplam 288 Robotik Yardımlı Radikal Prostatektomi (RARP) geçiren hastalarda barsak yaralanma oranını %1,04 olarak saptamıştır. Abdominal duvar hematomu, port bölgesi hernileri ve port bölgesi enfeksiyonlarını da sık görülen komplikasyonlar arasında sayabiliriz.

Günümüzde Robot yardımlı cerrahi, dünya çapında artan popülariteye sahip minimal invaziv bir yöntemdir. En sık kullanıldığı alan ise Prostat kanseri (PCa) ve Mesane kanseri (Mesane Ca) tedavisidir. Göreceli olarak yüksek morbidite ve mortalite oranları göz önüne alınarak, açık radikal prostatektomi ile kıyaslandığında robotik cerrahi; fonksiyonel ve onkolojik sonuçlar ve komplikasyon oranları açısından açık cerrahiye göre belirgin avantajlara sahiptir.

Risk faktörleri: Her iki cerrahide de daha önce divertikülit, pelvik inflamatuar hastalık gibi intraabdominal veya pelvik hastalığa bağlı cerrahi geçirmiş olan hastalarda komplikasyonla karşılaşılma riski, cerrahi öyküsü olmayan hastalara göre daha fazladır. Riski artıran diğer durumlar ise ileri derecede distandü barsaklar, düşük kardiyopulmoner rezerv, büyük abdominal veya pelvik kitle ve diafragmatik herni olarak sıralanabilir. Yüksek riskli hasta grubunda laparoskopik ve robotik girişim için çok dikkatli planlama yapılmalı ve mümkünse açık girişim yöntemleri tercih edilmelidir. Komplikasyon oranları bazı spesifik prosedürler için yapılmış olan vaka sayısıyla ve cerrahın tecrübesiyle ilişkili olabilir. See ve ark. 181 ürolog üzerinde yapmış oldukları çalışmada, laparoskopi eğitim kurslarına katılmayan ürologların, katılanlara göre laparoskopik ameliyatlarda 3-5 kat komplikasyonla karşılaştıklarını göstermiştir.

Doğru hastanın salona alınması, doğru tarafın ve doğru organın ameliyat edilmesi, hastanın operasyon öncesi yeterli bilgilendirilmesi ve imzalı onam belgesinin alınması cerrahi ekibin en önemli sorumluluklarındandır. Hastanın ilaç allerjileri, komorbiditeleri ve bunlara bağlı kullandığı ilaçlar, cerrahi öncesi gerekli premedikasyonlar (adrenalektomi operasyonları öncesi hazırlıklar gibi) veya antikoagulan/antiplatelet gibi kesilmesi gereken ilaçlar; cerrahi ekibin kontrol etmesi ve doğru yönetmesi gereken durumlardandır. Bu temel basamaklardaki eksiklikler ve hatalar çok acı ve telafi edilemez komplikasyonlara yol açabileceğinden ilk olarak kontrol altına alınması gereken basamaklardır.

LAPAROSKOPİK CERRAHİ İLE İLGİLİ POTANSİYEL KOMPLİKASYONLAR

1. Giriş iğnesi ve torakar yerleştirilmesinden kaynaklananlar

- Vasküler yaralanma
- Abdominal duvar damarlarında yaralanma
- Majör retroperitoneal damarlarda yaralanma
- Mezenter damarlarında yaralanmalar

2. Visseral organ yaralanmaları

- Mide
- İnce barsak
- Kolon
- Dalak
- Karaciğer
- Pankreas
- Mesane yaralanmaları
- Testiküler infarkt

3. Pnömoperitonyum ile ilgili olanlar

- Amfizem
- Pnömotoraks
- Pnömomediastinum
- Yetersiz pnömoperitonyum
- Kardiyak aritmi
- Hipotansiyon

4. Cerrahi yaralanmalar

- Termal yaralanmalar
- Diseksiyona bağlı yaralanmalar
- Barsak, mesane, üreter yaralanmaları
- Nöronal yaralanma
- Lenfödem, lenfosel gelişmesi

5. Yara kapatılmasından kaynaklananlar

- Tanı konulamayan kanama ve viseral yaralanmalar
- Abdominal duvarda yaralanmalar
- Enfeksiyonlar
- Omentum veya barsak herniasyonu
- Barsak iskemisi ve ileus
- Insizyonel herni

LAPROSKOPİK GİRİŞİMLERE BAĞLI FİZYOLOJİK KOMPLİKASYONLAR

1. Kardiyovasküler sistem komplikasyonları

a. Pnömoperiton
b. Venöz staz ve tromboz
c. Serebral ödem ve iskemi
d. Hipotermi
e. Oküler hipertansiyon

2. Pulmoner ve insüflasyon ile ilgili komplikasyonlar

a. Hiperkapni
b. Asidoz
c. Solunum yetmezliği
d. Hipoksi
e. Ekstraperitoneal gaz birikimi
f. Gaz embolisi ve patlama
g. Diyafram irritasyonu (CO_2'e bağlı) (8)

GİRİŞ İĞNESİ VE TORAKAR YERLEŞTİRİLMESİNDEN KAYNAKLANAN KOMPLİKASYONLAR

Kanama: Kanama laparoskopinin sık komplikasyonlarından biridir. Açık cerrahiye geçişin en sık nedeni vasküler yaralanmalara bağlı kanamalardır (%1,6-4,6). Radikal prostatektomi ameliyatı sonrası kanama oranı %0,5-%2,0 olarak bildirilmiştir. İlk müdahale; aspirasyon, fındık tampon, endodisektör ile yakalama, basıncı arttırmak (20 mm/Hg) olabilir. Amaç kanamayı kontrol altına almak ve/veya en uygun yaklaşım için zaman kazanmaktır.

Vasküler hasar: Laparoskopik cerrahide %2,8 oranında görülen komplikasyon olup en sık 2. ölüm sebebidir. Çoğu minör yaralanma olup konservatif tedavi edilebilir. En sık alt abdomene yerleştirilen 2. trokara bağlı inferior epigastrik arter yaralanmasıdır. Vasküler yaralanma genellikle, veres iğnesi veya ilk trokar yerleştirilmesi sırasında meydana gelmektedir. Veres ile girişte %0,1 organ ya da damar yaralanması olur. Önlem: Önceki cerrahi cilt skarlarından uzakta ol, zayıf hastalarda dikkat et, Giriş testlerini kulan. İlk giriş hissi ve ilk insuflasyon basıncı (<5 mmHg) en değerlidir. Tedavide: Asimetrik şişme, yüksek ilk şişirme basıncı, şişirmeyi durdur, inspeksiyon yap, gerekirse açık cerrahi prosedür uygulanabilir. Bıçaklı trokarlarla daha sık görülür.

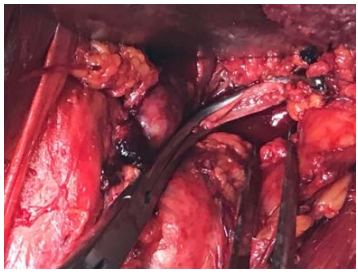
Yaralanmaların büyük kısmı minör damar yaralanmalarını içermektedir. Abdominal girişe bağlı yaralanmalar majör ve minör vasküler yaralanmalar olarak gruplanabilir. Majör vasküler yaralanmalar ile aort, inferior vena kava ve iliak damarlar kastedilirken; minör vasküler yaralanmalar ile abdominal duvar, mezenter veya diğer organ damarları belirtilmektedir.

Minör damar yaralanması: Yüzeyel kanama alanları tespit edildiğinde koagüle edilebilir veya kliplenebilir olmasına rağmen, bazen transfüzyon, açık cerrahiye dönme veya re-operasyon nedeni olabilmektedir. İlk girişe bağlı kanamalar; özellikle adezyon olan vakalarda, genellikle omental veya mezenterik damar yaralanmalarına bağlı olmaktadır. Alt abdominal girişimlerde görülen en sık damar yaralanması olan epigastrik arter yaralanması genellikle lateral trokar sıklıkla da ikinci trokar yerleştirilmesi sırasında görülmektedir. İnferior ve superior epigastrik damarlar üst abdominal duvarda arterial pleksus şeklinde seyrettiği için, superior epigastrik damar yaralanmalarından daha sık görülür. Keskin uçlu trokarlarla yaralanma, künt uçlu trokarlarla yaralanmaya göre daha fazladır. Özellikle trokarın direk görüş altında, diğer trokarların ise kamera ışığı transluminasyonu altında yerleştirilmediği durumlarda diğer abdominal duvar damarları da yaralanabilir.

Port giriş yeri kanamaları: Trokar basısı ve intraabdominal yüksek basınç nedeni ile görülmeyebilir. Gecikmiş kanamalar postoperatif ilk 1 gün sonrasında, gecikmiş abdominal duvar hematomları ise 2-3 gün sonrasına kadar görülebilir. Abdominal duvar ağrısı; abdominal duvar ve flank bölgesi ekimozları veya port bölgesinden dışarı kanama şeklinde semptomlarla ortaya çıkabilir. Trokara bağlı abdominal duvar hematomu konservatif olarak tedavi edilebilir. Hematom bir veya daha fazla port yerinden drene olabilir. Eğer hematomda büyüme oluyorsa, hasta hemodinamik olarak stabil durumunu koruyamıyorsa veya hematom enfekte ise müdahale gerekmektedir. Bazı hastalar için, kanayan damarın perkütanoz embolizasyonu, hızlı genişleyen hematom veya enfekte hematomlara açık cerrahi yöntem ile müdahale edilmesi gerekebilir.

Majör damar yaralanması: Retroperitoneal majör damarların yaralanması oldukça nadir görülür. (%0,1-1) Majör venöz yapıların (inferior vena kava, iliak ven gibi) yaralanmasıda görülebilmektedir. Önemli vasküler yapıların karın ön duvarına yakınlığının değerlendirilemediği özellikle zayıf bireylerde görülebilmektedir. Aorta ve iliak damarlara abdominal giriş sonrası çok hızlı onarım ve müdahale yapılmazsa çok masif kanama ve ölüm ortaya çıkmaktadır. Mezenter veya retroperitoneal boşluk içine kanamalar kolaylıkla anlaşılamayabilir.

Gerekirse konsültasyon alınmalı, anestezi bilgilendirilmelidir. Hipotansiyonu önlemek için; hasta litotomi pozisyonda ise



Şekil 1. Vena Cava Tamiri

ekstremitelerin elevasyonu önerilmektedir., Üst abdominal cerrahi girişimler için ters trandelenburg pozisyonu verilmiş hastalarda masaya düz pozisyon verilmeli veya trandelenburg pozisyonuna alınmalıdır. Basınç artırılmalı, konsültasyon gelene kadar abdominal boşluğa "packing (tampon)" işlemi uygulanmalıdır.

Visseral organ yaralanmaları

Komplikasyonlara bağlı ölüm nedenleri arasında anestezi ve majör vasküler yaralanmaları takiben en sık görülen 3. neden intestinal yaralanmalardır. İntestinal yaralanmaların en sık nedeni pnömoperitoneum iğnesi (Veres) veya trokar yeleştirilmesidir. Laparoskopik girişimlerde gastrointestinal yolun yaralanma oranı %0,03-0,18'dir. Dikkatsizliğe bağlı yaralanmaların %30-50'sinin nedeni abdominal giriştir. Giriş esnasında en sık yaralanan organ ince bağırsaklar olmasına rağmen, subkostal giriş sırasında karaciğer, kolon ve mide yaralanmalarıda bildirilmiştir. Orogastrik veya nazogastrik tüp ile mide dekompresyonu, potansiyel istenmeyen olayların önüne geçmeye yardımcı olacaktır. Komplikasyonlar prosedüre göre değişiklik göstermektedir. Geniş bir jinekolojik cerrahi serisinde komplikasyonların 1/3'ü girişe bağlı olarak görülürken, 2/3'lük kısmı diseksiyon, eletrokoagulasyon ve dokunun el aletleri ile yaralanmasına bağlı (grasping) görülmüştür. Meraney ve ark. Retroperitoneal Laparoskopik Ürolojik serinden %0.25 barsak yaralanması ve %1,7 vasküler yaralanma bildirdiler.

Laparoskopik ve robotik cerrahide bilinmeyen ve gözden kaçan barsak yaralanması kendine özgü bir durumdur. Hung ve ark. toplam 288 RARP hastasında barsak yaralanma oranını %1,04 olarak bildirmektedir. İleo-kolonik yaralanmalar öncelikle postoperatif dönemde abdominal distansiyon, ileus ve peritoneal bulgular ile kendini gösterir. Acil resusitasyon gerekebilir. Çoğu vakada kolostomisiz primer onarım tercih edilmektedir. Girişe bağlı komplikasyonların geç tanısı ciddi bir mortalite ve morbidite nedenidir. Gastrointestinal yaralanmalara bağlı semptomlar 12-36 saat içinde belirginleşir, fakat 5-7 güne kadar da gecikebilir. Hasta postoperatif dönemde düzelmiyor, abdominal ağrısı devam ediyor, özellikle taşikardisi ve ateşi oluyorsa barsak yaralanmasından şüphelenilmelidir.

Gastrointestinal yaralanma farkedildiği anda tedavi edilmelidir. Elektrocerrahi yaralanma tespit edilmesi durumunda, doku inverte edilmeli ve sağlam doku ya dikilmelidir ya da yaralanma etrafında 1-2 cm sınır kalacak şekilde rezeke edilmelidir. Sağlam doku sınırı sağlayacak şekilde barsak rezeksiyonu yapmak her zaman en iyi yaklaşımdır.

Rektal Yaralanma: Açık, laparoskopik ve robot yardımlı radikal prostatektomide en sık ve korkulan barsak komplikasyonudur. Yüzde 0.2 gibi düşük bir orana sahiptir. Novara G. ve ark.**;** prostat veya rektal cerrahi, hormonal tedavi, radyoterapi, periprostatik fibrozis ve enfeksiyon öyküsü, lokal olarak ilerlemiş tümörlerin cerrahisini risk faktörleri arasında saymaktadırlar. Rassweiler ve Alman Laparoskopik çalışma grubu, laparoskopik radikal prostatektomi yapılan 5824 hastada %1,5-%2,5 rektal yaralanma bildirilmektedir. Novara ve ark.'nın yaptığı çalışmada RARP uygulanan 415 olguda rektal yaralanma %1.5'di. Primer sütürle tamir edildi.

İnsuflasyon ve Pnömoperitonyum Sorunları:

Subkutanöz amfizem, mediastinal amfizem, pnömotoraks, kardiak aritmi, desüfle edilemeyen karın içi basınca bağlı postoperatif ağrı ve venöz hasara bağlı gaz embolisini içermektedir.

Torasik hava birikimi: Ürolojik vakalarda %5,5 oranında subklinik olarak görülür. Konservatif tedavi yeterli olabilir. Semptomatik durumda gaz insüflasyonu sonlandırılmalı ve ektopik gaz boşaltılmalıdır.

Pnömotoraks: Subkutan amfizem olmadan da olabilir. Pozitif basınçlı ventilasyon nedenli anestezi komplikasyonudur.

Hiperkapni: Abdominal distansiyon ve peritoneal irritasyona bağlı vagal bir yanıt olarak karşımıza çıkabilir.

Önlem: İnsüflasyon öncesi/sırasında atropin kullanılabilir. Yeterli ventilasyon CO2'yi elimine etmeye yeter.

Tedavi: Ciddi hiperkapni yönetimi; Basıncı düşür, Helium gazı, Açık cerrahi

Cerrahi Yaralanmalar:

Doku diseksiyonuna bağlı komplikasyonlar: Elektrocerrahi yaralanmalar yanında, laparoskopik cerrahinin diseksiyon fazında vasküler yaralanmalar görülebilmektedir. Ancak vasküler yaralanmalar en çok abdominal girişe bağlı olarak görülmektedir, inferior vena kava, sol hepatik ven, abdominal aort ve inferior frenik damarların yaralanmaları laparoskopik antireflü prosedürlerinde bildirilmiştir.

Üriner Sistem Yaralanması

Üreter yaralanmaları, ekstirpatif ve rekonstrüktif prosedürler sonrası üriner kaçak, mesane yaralanmaları ve anastomoz kaçakları olarak karşımıza çıkabilmektedir. Üst üriner sistem cerrahisi sonrası idrar kaçakları, laparoskopik veya robotik pyeloplasti ve laparoskopik parsiyel nefrektomi, üreterolisis sonrası görülebilir. Anastomoz kaçakları ise sıklıkla laparoskopik veya robotik radikal prostatektomi sonrası, üreteral reimplantasyon ve sistektomi ameliyatlarında uygulanan üreterointestinal girişimleri takiben karşımıza çıkabilmektedir.

Laparoskopik/Robotik Parsiyel Nefrektomi Sonrası Üriner Kaçak: Bildirilen oranlar %0,5 ile %21 arasında değişmektedir. Gill ve arkadaşları, %9,4 olarak bildirmişlerdir. Bu komplikasyonlar arasında idrar kaçağı %2,4 olarak rapor edilmiştir. Meeks ve arkadaşları, çıkartılan renal parankim volümünün üriner kaçakla ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Pyeloplasti Sonrası Üriner Komplikasyonlar: Açık ve laparoskopik pyeloplasti sonrası sütürler arasından kaçak ve anastomoz bölgesinde obstrüksiyon nadir görülen ancak iyi dökümante edilmiş komplikasyonlardır. Kavoussi ve arkadaşları ise, laparoskopik pyeloplastiyi takiben üriner kaçak komplikasyon oranını %2,33 olarak göstermişlerdir.

Üreter Yaralanmaları: Üreter cerrahisi sırasında veya komşuluğunda yoğun termal enerji kullanımına bağlı da olabilmektedir. Çoğu postoperatif dönemde tespit edilebilir. RARP sırasında insidans %0,1 ile %0,3 arasında değişmektedir. Üreteral yaralanmalar

kesilme, bağlanma veya koterize edilme şeklinde olmaktadır. Devaskülarizasyon yaralanmaları, striktür gelişimine ve gecikmiş nekroza neden olabilir. Çoğunlukla üreter ayrılmaları intra operatif dönemde tespit edilirken, koter yaralanmaları çoğunlukla geç dönemde bulgu vermektedir.

Üretral Yaralanmalar: Distal kolon/rektal bölge cerrahileri ve jinekolojik veya ürolojik pelvik cerrahiler sırasında görülebilen üreteral yaralanmalarıdır. %2'den daha az görülmektedirler. Özellikle jinekolojik ve kolorektal cerrahi girişimler sırasında sık olarak görülmektedirler. Yaralanmaya neden olacak risk faktörleri arasında önceden pelvik radyoterapi, malignite ve pelvik adezyonlar gösterilmektedir.

Mesane Yaralanması: Mesane yaralanması %0,5 oranında nadir görülen bir komplikasyondur. İlk trokar veya izleyen trokarların yerleştirilmesi sırasında görülür. Genel olarak distandü mesane varlığında ve midline, suprapubik trokar yerleştirilmesi sırasında görülür. Umblikus seviyesi altından midline port girişi yapılacağı zaman mesanenin dekomprese edilmesi için üretral foley yerleştirilmelidir. İdrar torbasındaki gaz distansiyonu ve kanlı idrar laparoskopik girişim sırasında ki mesane yaralanmasının habercisi olabilir. Mesane yaralanması şüphesi olması durumunda mesaneye "indigo carmine" verilmesi mesane yaralanmasının yerinin tespit edilmesine yardımcı olur. Mesane pnömoperitoneum iğnesi ile yaralanmış ise genellikle tamire gerek yoktur. 3-5 mm'lik mesane kubbesindeki yaralanmalar, mesanenin 7-10 gün dekomprese edilmesiyle spontan olarak düzelmektedir. Geniş veya düzensiz defektler ise, absorbe olabilen bir sütür kullanarak açık veya laparoskopik teknik ile sütüre ederek kapatma gerektirmektedir. Foley kateter, yaralanmanın yerine göre 4-10 gün tutulmalıdır.

Laparoskopik/Robotik Radikal Prostatektomi Sonrası Anastomoz Kaçağı

İdrar kaçağının kaynağı üretro-vezikal anastomoz olabileceği gibi üreter yaralanması da olabilir. İdrar kaçağı %1,8 oranında yaygın ve düşük dereceli bir cerrahi komplikasyondur. Jacobsen ve ark. 236 RARP hastasını içeren çalışmalarında idrar kaçırma oranını %2.1, Guillonneau ve ark. %10 olarak belirtmişlerdir Artan drenaj çıkışı en yaygın işarettir. Dren kreatinin seviyesi, sıvının türünü tespit etmek için kullanılır.

Menon ve arkadaşları, 2004-2005 yılları arasında robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi uygulanan 450 hastayı değerlendirmiştir. Toplam 67 kaçak tespit edilmiştir (%15.2). Kaçakların %60'ı küçük, ekstraperitoneal ve cerrahi yatağa sınırlı olarak bulunmuştur. 21 hastada (%31) orta boyutlu ekstraperitonel kaçak tespit edilmiştir. Hastalardan bir tanesinde kolovezikal fistül gelişmiştir. 2 hastada Grade 1 vezikoüreteral reflü oluşmuştur. Menon ve arkadaşları, yapmış oldukları çalışmada anostomoz kaçağının uzun dönem kontinans üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. Anastomoz kaçağı olan ve olmayan hastaları 1 yıllık süre ile kontinans durumları açısından değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak anastomoz kaçağı olan hastalarda kontinansa ulaşma süresinin uzadığını, ancak 1 yıl sonunda anastomoz kaçağı olmayan hastalarla aynı oranda kontinan olduklarını bulmuşlardır.

Nöral Yaralanma: Genellikle lenf nodu diseksiyonu esnasında olur. RARP sırasında en sık görülen sinir yaralanması %0,4 sıklıkta obturator sinir yaralanmasıdır. Gerilime bağlı veya küçük parsiyel yaralanmalar 6 hafta içinde düzelir. İntraoperatif kesilirse uç-uca anastamoz yapılmalıdır. Tam kesi sonrası tedavi edilse bile yürüyüş bozukluğu, adduktor kas atrofisi olabilir.

Nöromusküler komplikasyonlar: Çok nadir görülen ancak hastanın yaşam kalitesini ileri derecede bozan komplikasyonlardır. Nöromusküler komplikasyonların çoğu önlenebilir komplikasyonlardır. Abdominal duvar nevraljisi, duyu kaybı, motor kayıp, rabdomyolizis, omuz ağrısı ve sırt spazmları olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu komplikasyonlar hasta pozisyonundan, trokar yerleştirilmesinden, azalmış periferal perfüzyondan veya direk sinir hasarından kaynaklanmaktadır. Bir çalışmada 1867 ürolojik kanser laparoskopik girişim vakaları değerlendirilmiş ve hastaların yaklaşık %1'inde musküler komplikasyon olduğu gösterilmiştir.

Vulvar Ödem: Laparoskopi sonrası nadir bir komplikasyon olmasına rağmen, tek taraflı vulvar ödem literatürde bildirilmiştir. Ancak kendiliğinden düzelen bir durumdur

Lenfosel: Cerrahi diseksiyon ve afferent lenfatik damarların yetersiz kapanmasının bir sonucu olarak lenfatik sıvı toplanmasıdır. Lenfoseller genellikle subkliniktir. Pelvik basınç, idrar sıklığı, derin ven trombozu, ileus, enfeksiyon ve ödem sık görülen semptomlardır.

Yara Kapatılmasından Kaynaklanan Komplikasyonlar

Cerrahi yara yeri enfeksiyonları: Açık cerrahi ile kıyaslandığında, laparoskopik ve robotik cerrahide daha nadir görülmektedir; ancak ciddi morbidite nedeni olabilmektedirler. İnsizyon çevresi eritemi, ateş, nekrotizan fasyal enfeksiyonun habercisi olabilir, dikkatli olunmalıdır.

Port yeri hernileri: Açık cerrahi ile karşılaştırıldığında, laparoskopik/robotik cerrahiyi izleyen port yeri hernileri oldukça nadirdir. Açık, laparoskopik, robotik cerrahi sonrası gözlenen insizyonel herni insidansını araştıran bir çalışmada sırasıyla %1.9 ve %3.2 olarak verilmiştir. Amerikan jinekolojik laparoskopi derneği üyeleri arasında yapılan bir araştırmada port bölgesi hernileri %0,21 olarak verilmiştir. Bu hernilerin fasyal kapatma kusuruna bağlı olarak geliştiği belirlenmiştir. Tanı konulduğunda herni tamiri yapılmalıdır.

Laproskopik girişimlere bağlı fizyolojik komplikasyonlar

Kardiyovasküler sistem etkileri: Normal sınırlardaki gaz basıncı <15-20 mm/Hg olup, karın içi gaz basıncı >40 mm/Hg yükseldiğinde; venöz dönüş azalır, kardiyak output düşer, kan basıncı düşer ve kollaps meydana gelir. Karbondioksit emilimi, renal fonksiyonlar, rabdomyoliz, pnömoperitoneum, disritmi, venöz staz/tromboz, serebral ödem, serebral iskemi, oküler hipertansiyon, hiperkapni(PCO_2>60 mmHg), asidoz, akut solunum yetmezliği, hipoksi, ekstra peritoneal gaz birikimi, gaz embolisi, pnömo toraks, pnömo mediastinum etkilidir. Bu hastalarda cerrah ve anestezi sürekli iletişim içinde olmalıdır. Monitorizasyon-EKG, puls oksimetri, kapnografi, kan basıncı önem arzeder.

Pulmoner ve insüflasyon ile ilgili komplikasyonlar

Gaz Embolisi: Veres iğnesi ile giriş esnasında intraabdominal basınç artışına bağlı venöz sisteme insüflasyon gazının geçmesidir. %0.0014 (500.000 laparoskopik işlem) oranında görülür. Emboli miktarına paralel olarak taşikardi, aritmi, hipotansiyon, artmış CVP hatta siyanoz, hipoksi hiperkapni olabilir. Sağ kalp yüklenme bulguları, oskültasyonda üfürüm, emboli büyük ise PCO2 aniden düşer.

Tedavi; Karın içi gazı boşalt, basıncı düşür, %100 Oksijen ver. Sol lateral dekübit, baş aşağı (gazı pulmoner arterden uzaklaştırmak için). Anestezi ile irtibat kur. İnsitu kardiopulmoner resüsitasyon hazırlığı yap. Santral kateter ile gazın aspirasyonuna çalış

DİĞER KOMPLİKASYONLAR

Klasik laparoskopide, 10 mm'den küçük fasyal port yerleri teknik zorluklar nedeniyle kapatılamayabilir.

PLND ile ilgili intraoperatif komplikasyonlar; üreter, obturator sinir (duyusal/motor nöropraksi) ve majör vasküler hasarı içerir. İnsidansı farklı raporlara göre %0 ile %8 arasında değişmektedir.

Kompartıman Sendromu: Robotik kollar, karın duvarında daha büyük bir tork üretir. Cerrah, robotun kenetlenmesi sırasında travma potansiyeli konusunda dikkatli olmalı ve kolları riski en aza indirecek şekilde ayarlamalıdır. Ayrıca artan cerrah konforu ameliyat süresini uzatabilir, dolayısıyla nöropraksi ve kompartman sendromu riskini artırabilir. Trendelenburg pozisyonuna bağlı olaral oluşacak pozisyonel göz ödemi ile sekonder kornea aşınmaları görülebilir.

Port Bölgesi Metastazı: Port bölgesi metastazları, laparoskopik prosedürlerde ve açık girişimlerde %1-2 oranında görülmektedir. İki girişim arasında istatistiksel farklılık bulunmamaktadır. Port bölgesi metastazı en erken 10 gün içinde gözlenmiştir.

Rabdomyolizis: %0.4 oranında görülür. Erkekler, kaslı kişiler, obez ya da kilolu kişiler, uzamış cerrahi süre, aşırı flank ya da aşırı litotomi pozisyonu risk faktörleridir.

Tedavi: Hidrasyon ve alkalizasyondur.

KAYNAKLAR

1. Magrina JF. Complications of laparoscopic surgery. Clin Obstet Gynecol. 2002;45(2):469-80.
2. Molloy Q Kaloo PD Cooper M. Nguyen TV. Laparoscopic entry a literature review and analys of techniques and complications of primary port entry. Aust N Z J Obstet Gynaecol.. 2002;42(3):246-54.
3. Jang X, Anderson C. Scheatz P The safety of direct trocar versus Veress needle for laparoscopic entry: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2012;22(4):362-70.
4. Mayol Garcia Aguilar J Ortiz-Oshiro E, et al Risks of the minimal access approach for laparoscopic surgery: multivariate analysis of morbidity related to umbilical trocar insertion World J Surg. 1997;21(5):529-33.
5. Amato L, Colais P. Davoli M, et al. Volume and health outcomes: evidence from systematic reviews and from evaluation of Italian hospital data. Epidemiol Prev. Sep-Dec 2017;41(5-6 (Suppl 2)):1-128.
6. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. N Engl J Med 2001, 3492117.
7. Rassweiler J, Stolzenburg J, Sulser T, Deger S, Zumbé J, Hofmockel G, John H, Janetschek G, Fehr JL, Hatzinger M, Probst M, Rothenberger KH, Poulakis V, Truss M, Popken G, Westphal J, Alles U, Fornara P. Laparoscopic radical prostatectomy--the experience of the German Laparoscopic Working Group. Eur Urol. 2006;49(1):113-9.
8. Meraney AM, Samee AA, Gill IS. Vascular and bowel complications during retroperitoneal laparoscopic surgery. J Urol 2002;168(5):1941-4.
9. Chandler, Charles F; Lane, John S; Ferguson, Peggy; Thompson, Jesse E; Ashley, Stanley W. Prospective evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for treatment of acute cholecystitis. The American Surgeon;Atlanta Vol. 66, Iss. 9, (Sep 2000): 896-900.

10. Bhoyrul S, Vierra MA, Nezhat CR, Krummel TM, Way LW. Trocar injuries in laparoscopic surgery. J Am Coll Surg 2001;192:677-83.
11. Fuller J. Ashar BS, Carey-Corrado J. Trocar-associated injuries and fatalities: an analysis of 1399 reports to the FDA. J Minim Invasive Gynecol. 2005;12(4):302-7.
12. Liu CD, McFadden DW. Laparoscopic port sites do not require fascial closure when nonbladed trocars are used Am Surg. 2000;66(9):853-4.
13. Bruyère F, Sun J. Cosson JP, Kouri G. Incarceration of bowel through opening of a 5-mm port. J Endourol. 2004;18(7):675-6.
14. Bharathan R Hanson M. Diagnostic laparoscopy complicated by group A streptococcal necrotizing fascitis. J Minim Invasive Gynecol. 2010;17(1):121-3.
15. Goldberg JM, Chen CCG, Falcone T. Complication of laparoscopic surgery. In: Basic, Advanced, and Robotic Laparoscopic Surgery, Falcone T, Goldberg JM. (Eds), Saunders Elsevier. Philadelphia 2010. p.221.
16. Woodland MB Ureter injury during laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy with the endoscopic linear stapler Am J Obstet Gynecol. 1992;167(3):756-7.
17. Roopnarinesingh S, Raj Kumar G, Woo J. Laparoscopic trocar point perforation of the small bowel Int Surg. 1977;62(2):76.
18. Seo I, Lee VH. Rim JS. Case report: percutaneous fibrin glue injection for urine leakage in laparoscopic partial nephrectomy. J Endourol. 2008 May 22(5):959-62.
19. Braga LH, Pace K. Demania 1, Lorenzo AL. Systema tic review andmeta-analysis of robotic assisted versus conventional laparoscopic pyeloplasty for patients with uretropelvic junction obstruction effect on operative time, length of hospital stay, postoperative complications, and success rate. Eur Urol. 2009;56(5):848-57.
20. Williams TR, Longoria OJ, Asselmeier S. Menon M. Incidence and imaging appearance of urethrove sical anastomotic urinary leaks following da Vinci robotic prostatectomy Abdom Imaging Abdom Imaging. 2008;33(3):367-70.
21. Guillonneau B, Rozet F. Cathelineau X, Lay F, Barret E Doublet JD, Baumert H, Vallancien G. Perioperative complications of laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris 3-year experience. J Urol. 2002;167(1):51-6.
22. Pati N, Krane L, Javed K, Willams T, Bhandan M, Menon M. Evaluating and grading cystographic leakage: correlation with clinical outcomes in patients undergoing robotic prostatectomy. BJU Int. 2009;103(8):1108-10.
23. Woll JS J. Marcovich R, Gill IS, Sung GT, Kavoussi LR, Clayman R et al. Survey of neuromuscular injuries to the patient and surgeon during urologic laparoscopic surgery. Urology. 2000;55(6):831-6.
24. Campbell SC, Novick AC Streem SB, Klein E, LichtM. Complications of nephron sparing surgery for renal tumors. J Urol. 1994;151(5):1177-80.
25. Meeks J, Zhao LC, Navai N, Perry KT J, Nadler RB, Smith ND. Risk factors and management uni ne leaks after partial nephrectomy. J Urol. 2008;180(6):2375-8.8
26. Hung CF, Yang CK, Cheng CL, Ou YC. Bowel complication during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy Anticancer Res. 2011;31(10):3497-501.
27. Jacobsen A, Berg KD, Iversen P, Brasso K, Røder MA. Anastomotic complications after robot-assisted laparoscopic and open radical prostatectomy. Scand J Urol. 2016;50(4):274-9.
28. Gözen AS, Aktoz T, Akin Y, Klein J, Rieker P, Rassweiler J. Is It Possible to Draw a Risk Map for Obturator Nerve Injury During Pelvic Lymph Node Dissection? The Heilbronn Experience and a Review of the Literature. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2015;25(10):826-32.
29. Ates M, Ozgok Y, Akin Y, Arslan M, Akand M, Hoscan MB. Laparoscopic stepwise-cut double initial stay suture pyeloplasty: our novel surgical technique. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2015;25(3):228-33.
30. Jacobsen A, Berg KD, Iversen P, Brasso K, Røder MA. Anastomotic complications after robot-assisted laparoscopic and open radical prostatectomy. Scand J Urol. 2016;50(4):274-9.
31. McLaren RH, Barrett DM, Zincke H. Rectal injury occurring at radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: etiology and treatment. Urology. 1993;42(4):401-5.
32. Shekarriz B, Upadhyay J, Wood DP. Intraoperative, perioperative, and long-term complications of radical prostatectomy. Urol Clin North Am. 2001;28(3):639-53.
33. Novara G, Ficarra V, D'Elia C, Secco S, Cavalleri S, Artibani W. Prospective evaluation with standardised criteria for postoperative complications after robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. Eur Urol. 2010;57(3):363-70.
34. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, Artibani W, Costello A, Eastham JA, Graefen M, Guazzoni G, Shariat SF, Stolzenburg JU, Van Poppel H, Zattoni F, Montorsi F, Mottrie A, Wilson TG. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol. 2012;62(3):431-52.
35. Menon M, Shrivastava A, Sarla R, Hemal A, Peabody JO, Vllanvien. Laparoscopic and robot assisted radical prostatectomy: establishment of a structured program and preliminary analysis of outcomes. J Urol. 2002;168(3):945-9.
36. Jacobsen A, Berg KD, Iversen P, Brasso K, Røder MA. Anastomotic complications after robot-assisted laparoscopic and open radical prostatectomy. Scand J Urol. 2016;50(4):274-9.
37. Seamon LG, Backes F, Resnick K, Cohn DE. Robotic trocar site small bowel evisceration after gynecologic cancer surgery. Obstet Gynecol. 2008;112(2 Pt 2):462-4.

KISIM 9

PEDİATRİK ÜROLOJİ

Enurezis Nokturna

Yılmaz AKSOY

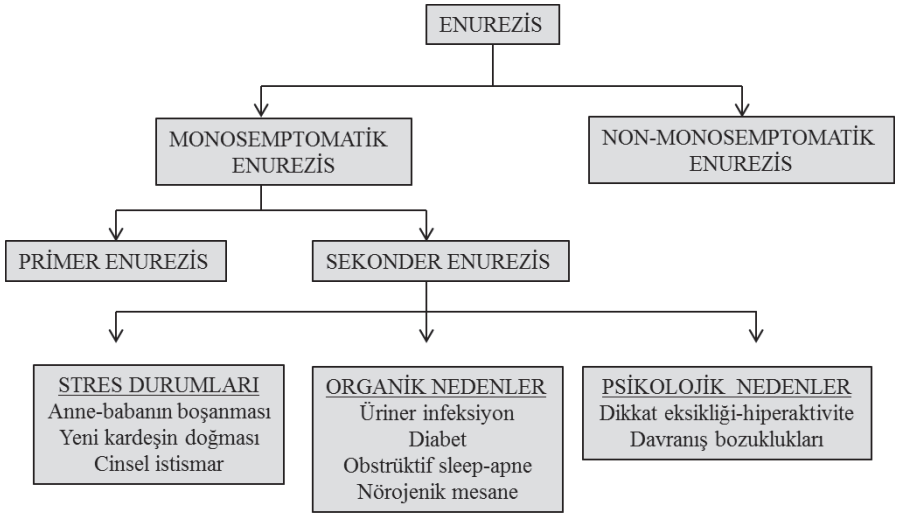
86 Bölüm

TANIM, TERMİNOLOJİ VE SINIFLAMA

Enurezis terimi nokturnal enurezis ile sinonim olarak kullanılmaktadır. Monosemptomatik nokturnal enurezis, kongenital veya kazanılmış, ürolojik veya merkezi sinir sistemi kusurları ve gündüz işeme semptomları olmadan, 5 yaşın üzerindeki çocukların uyku sırasında istem dışı idrar kaçırması olarak tanımlanır. Monosemptomatik olmayan nokturnal enurezis ise gündüz alt üriner sistem semptomları, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları (İYE), ve/veya bağırsak disfonksiyonu olan hastalar için kullanılan bir tanımlamadır.

Enurezis iki kategoride incelenir:

1. Monosemptomatik enurezis (MSE)
2. Non-monosemptomatik enurezis (NMSE) (Şekil 1).



Şekil 1. Enurezisin sınıflandırılması

Gece boyu kuru kalmayı hiçbir zaman yeterli derecede başaramamış çocuklar ***primer MSE*** olarak adlandırılır ve enuretik çocukların yaklaşık %80'ini oluştururlar. En az 6 ay kuru bir dönem yaşadıktan sonra altını ıslatan çocuklardaki enurezise ise ***sekonder nokturnal enurezis*** denir. Sekonder nokturnal enureziste sıklıkla altta yatan başka bir neden vardır.

Gündüzleri herhangi alt üriner sistem semptomu (AÜSS) ile birlikte olan enurezis ***non-monosemptomatik enurezis*** olarak tanımlanır. Bu hastalarda aşağıdaki gündüz AÜSS'larından en az biri vardır:

- Gündüz inkontinansı
- Urgency (ani, beklenmedik ve acil işeme isteği)
- İşeme zorlukları - zayıf akım, tereddüt, işemeyi başlatmada zorlanma
- Anormal derecede düşük veya yüksek gündüz işeme sıklığı (günde <4 veya >7 kez işeme)

İlk olarak altta yatan AÜSS tedavi edilmelidir, çünkü aşırı aktif mesanenin veya disfonksiyonel işemenin etkin tedavisi enurezisin iyileşmesine neden olabilir. Şayet komorbid davranış bozukluğu varsa, hasta uygun bir çocuk psikiyatri uzmanına yönlendirilmelidir.

EPİDEMİYOLOJİ VE DOĞAL GİDİŞ

Enurezisin prevalansı yaşa, alt üriner sistem ve sinir sisteminin matürasyon düzeyine göre değişir. Yapılan bir çalışmada enürezis prevalansı erkek çocuklarda 7 yaşında %9, 10 yaşında %7 iken, kızlarda sırasıyla %6 ve %3 olarak bulunmuştur. Genel olarak batıda 5 yaşındaki çocukların yaklaşık %15'i çeşitli derecelerde geceleri yatak ıslatmaktadır ve yıllık spontan rezolüsyon oranı ortalama %15 bulunmuştur. 15 yaşındaki gençlerin ise sadece %1 ile %2'si yatak ıslatmaktadır. Enurezis erkek çocuklarda kızlardan iki kat daha fazla görülür. Adölesanlarda ise prevalansı dengeye ulaşır.

GENETİK

Enurezis, güçlü genetik alt yapısı olan kompleks ve multifaktoriyel patofizyolojiye sahip bir hastalıktır. Ebeveynlerden birinde uzun süreli enurezis öyküsü varsa çocukların %43'ü, ikisinde de varsa %77'si etkilenir. Ebeveynlerin hiçbirinde enurezis öyküsü yoksa çocukların sadece %15'inde enurezis görülebilir. ***Kromozom 12, 13 ve 22 üzerinde enurezisle bağlantılı markırlar rapor edilmiştir. Otozomal dominant geçiş ve yüksek penetrans olduğu gösterilmiştir. Ancak major gen bölgesi hala net olarak ortaya konulamamıştır.***

PATOFİZYOLOJİ

Enurezisin genel olarak mesane kontrolünün gelişimindeki matürasyonel gecikmeden kaynaklandığı düşünülmektedir. Günümüzde basit olarak beyin, böbrekler ve mesane ile ilgili patolojilerle enurezisin patofizyolojisi açıklanmaya çalışılmaktadır. Beyinle ilgili olarak uykudan uyanmayı etkileyen bozukluklar, böbreklerle ilgili olarak nokturnal poliüri olması, mesane ile ilgili olarak da gece azalmış mesane kapasitesi suçlanmaktadır. Bu bozukluklardan bir veya daha fazlasının bir arada olması enurezisle sonuçlanabilir. Son yıllarda böbrekler, beyin ve mesanede sirkadiyen bir saat



Şekil 2. Enurezis patofizyolojisi

olduğu ve enureziste işemenin kronobiyolojisi üzerinde çalışmaların olduğu belirtilmektedir. Enurezis patofizyolojisi Şekil 2'de özetlenmiştir.

MESANE AŞIRI AKTİVİTESİ VE AZALMIŞ NOKTURNAL MESANE KAPASİTESİ

Yeung ve ark. primer MSE'li çocukların bir grubunda idrar miktarından bağımsız olarak nokturnal mesane aşırı aktivitesi olduğunu belirlemişlerdir.

NOKTURNAL POLİÜRİ

Nokturnal enureziste gece artmış idrar üretiminin önemli rolü olduğu bilinmektedir. Enurezisi olmayan çocuk ve adolesanlarda idrar üretiminin günlük değişimine bakıldığında geceleri gündüz üretilen idrar miktarının yarısı kadar idrar üretildiği gösterilmiştir. Bu durumun posterior hipofizden salınıp serbest su ekskresyonunu regüle eden antidiüretik hormon (ADH)'daki nokturnal sirkadiyen pikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Nokturnal poliüriye neden olabileceği düşünülen diğer faktörler ise şunlardır.

1) Yatmadan önce aşırı sıvı tüketilmesi,
2) ADH'ya yetersiz yanıt,
3) Yüksek nokturnal idrar osmolaritesi ile akşamları artmış solid yüklenmesi,
4) Angiotenzin II ve natriüretik peptid salınımı ile ilgili anormal renal sodyum değişiklikleri,
5) Glomerüler filtrasyon oranlarındaki anormal sirkadiyen ritim,
6) Anormal sodyum ve kalsiyum ekskresyonu,
7) Obstrüktif sleep-apnenin neden olduğu hipoventilasyon.

Bu mekanizmalara bağlı olarak geceleri artan idrar miktarı, fonksiyonel mesane kapasitesini aşarak enurezis ataklarına neden olabilir.

UYARILMA BOZUKLUKLARI VE UYKU

Nokturnal poliüri ve/veya detrüsör aşırı aktivitesinden bağımsız olarak enuretik çocukların niçin yatağı ıslatmadan önce uyanarak tuvalete gidemedikleri açıklanamamıştır. Hem mesane distansiyonu hem de detrüsör kontraksiyonları güçlü birer uyarıcı olmalarına rağmen, enuretik çocuklar uykudan uyanamazlar. Enuretiklerin ebeveynleri sıklıkla çocuklarının derin uyuduklarını belirtirler. Enuretik atakların gece boyunca random oluşabildiği, ancak primer olarak hızlı göz hareketleri olmayan yani non-REM uykusunda oluştuğu

bildirilmiştir. Enuretiklerde uyku sırasında serebral korteksin aşırı aktif mesaneden kaynaklanan fazla miktarda afferent uyarı alması uyarılma eşiğini yükselterek korteksi duyarsızlaştırır. Bu duyarsızlaşmanın bilinçli uyanma eşiğinde paradoksal bir yükselmeye neden olduğu düşünülmektedir.

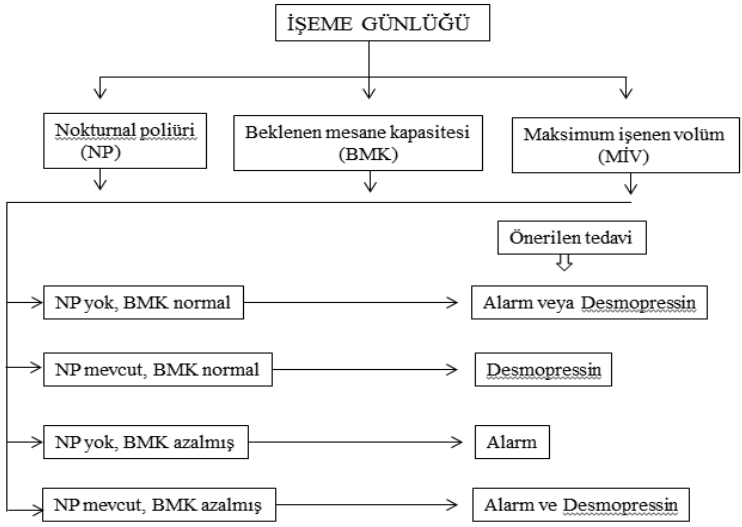
ENUREZİSLİ HASTAYA YAKLAŞIM

MSE'de temel değerlendirme:

1) Öykü (işeme günlüğü ve genetik geçişi ortaya koymak için aile öyküsü),
2) Fizik muayene,
3) Ürinanalizi içermelidir.

İşeme günlüğü; çocuğun içtiği sıvı çeşidi ve miktarı, işeme sıklığı, fonksiyonel mesane kapasitesi, dışkılama alışkanlığı, sıkışma ve idrar kaçırma ataklarını gösterdiğinden hekime önemli bilgiler sağlayabilir. Değerlendirmede temel amaç; altta yatan barsak mesane disfonksiyonu (BMD), posterior üretral valv, spinal disrafizm ve diabetes mellitus gibi hastalıkların dışlanması ve enurezisin gerçekten monosemptomatik olduğunun doğrulanmasıdır. MSE doğrulandıktan sonra, sıklık ve volüm gibi parametreler MSE'yi primer ve sekonder diye ayırmada yardımcı olabilir. MSE'nin primer ve sekonder olarak ayrılması temel olarak tanı amaçlıdır, çünkü tedavileri genellikle aynıdır. Ebeveynlerin ve yakın akrabaların enurezis yönüyle sorgulanması genetik geçiş ile ilgili bilgi verebilir. İşeme günlüğü bilgilerinden elde edilen verilere göre MSE'nin dört subtipi tanımlanmıştır. Şekil 3'te bu subgruplar ve tedavi önerileri verilmiştir.

Fizik muayenede genital bölgede mea darlığı, hipospadiak meada darlık, intro-



Nokturnal poliüri: Yaşa uygun beklenen mesane kapasitesinin %130'undan daha fazla geceleri idrar üretimi olarak tanımlanır. Beklenen mesane kapasitesi: 30 x [yaş (yıl) + 1] olarak hesaplanır.

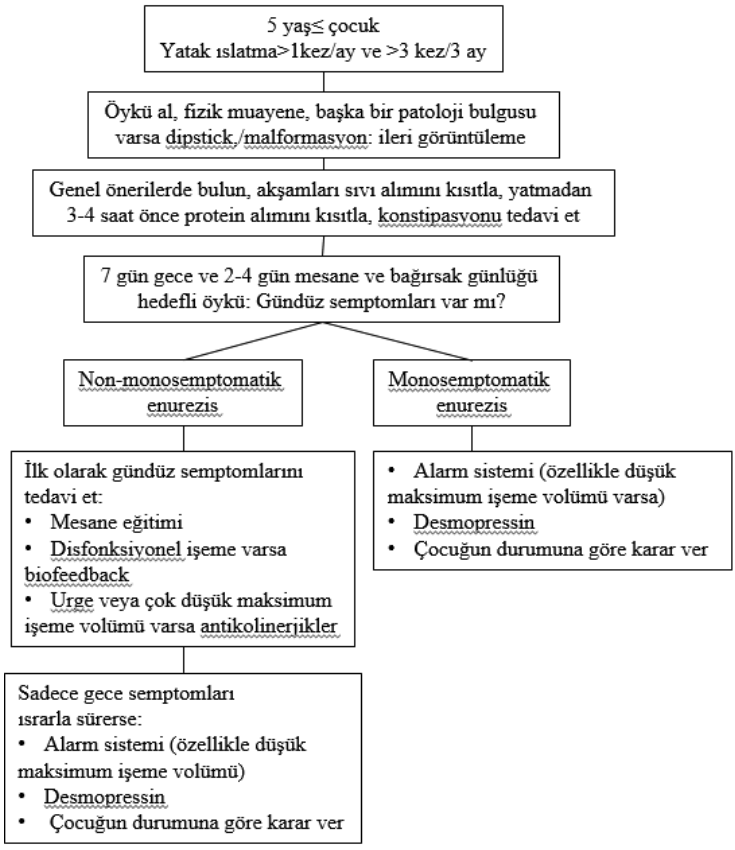
Şekil 3. İşeme günlüğü bilgilerinden faydalanarak monosemptomatik enureziste belirlenen alt gruplar ve tedavi önerileri

itusta eritem, labial füzyon varlığı, iç çamaşırda nem veya ıslaklık, aşağı lomber bölgede spinal disrafizmi düşündüren sakral dimple (çukur), gluteal yarığın düşük yerleşimi veya asimetrisi, kıllanma ve renk değişikliğine bakılmalıdır. Sakral refleks arkının muayenesi, nörojenik mesane olabileceğinden şüphelenilirse alt ekstremitelerin duyuları, refleksleri ve motor fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekir. Laboratuvar testi olarak yapılan tam idrar tetkikinde; glukozüri, proteinüri, hematüri, püyüri ve/veya bakteriüri varlığı değerlendirilmelidir.

MSE'de radyolojik görüntüleme veya ürodinamik incelemeye gerek yoktur. Ancak, öykü ve fizik muayene non-MSE düşündürüyorsa, alt üriner sistem disfonksiyonu olan çocuklardaki üroflovmetri ve pelvik ultrasonografiyi de içeren tanı protokolleri ile hastanın değerlendirilmesi gerekir.

ENUREZİSİN TEDAVİSİ

Enurezis her yıl ortalama %15 spontan düzelebilen bir hastalık olduğundan dolayı sadece hastalığın doğal gidişinin gözlenmesi



Şekil 4. Tanı ve tedaviye genel bakış

ve takip edilmesi tedavi seçeneklerinden birisi olabilir. Tedavinin içeriği ve başarısından bağımsız olarak, sadece tedaviye başlanması bile kişinin kendine güvenini kazanmasında faydalıdır. Tedaviye başlama zamanı ebeveynlerden çok çocuğun motivasyonu ve ilgi derecesine göre belirlenmelidir. Enurezis, çocukların sosyalleşme döneminde daha önemli hale gelir. Çocuğun tedavi sorumluluğunu alabilecek yeterlilikte olup olmadığının tespit edilerek, tedaviye katılımını sağlamak önemlidir. Buna rağmen tedavide başarılı sonuçlara ulaşmak aylar alabilir. Altını ıslatan çocuklara genel tavsiyelerde bulunulması her zaman yapılabilmesine rağmen, aktif tedaviye 6 yaşından önce başlanmamalıdır.

Bu konservatif tedavilerin kullanımını destekleyen kanıtlar belirsiz olsa da, diğer kesin tedavilerden biri ile birlikte hala her tedaviyle birlikte önerilmektedirler (Şekil 4).

Enurezisin konvansiyonel tedavisinde;

1) Davranış modifikasyonu
2) Enurezis alarm
3) Farmakolojik tedavi
   a. Desmopressin
   b. Antikolinerjikler
   c. Antidepresanlar (İmipramin gibi) kullanılmaktadır.

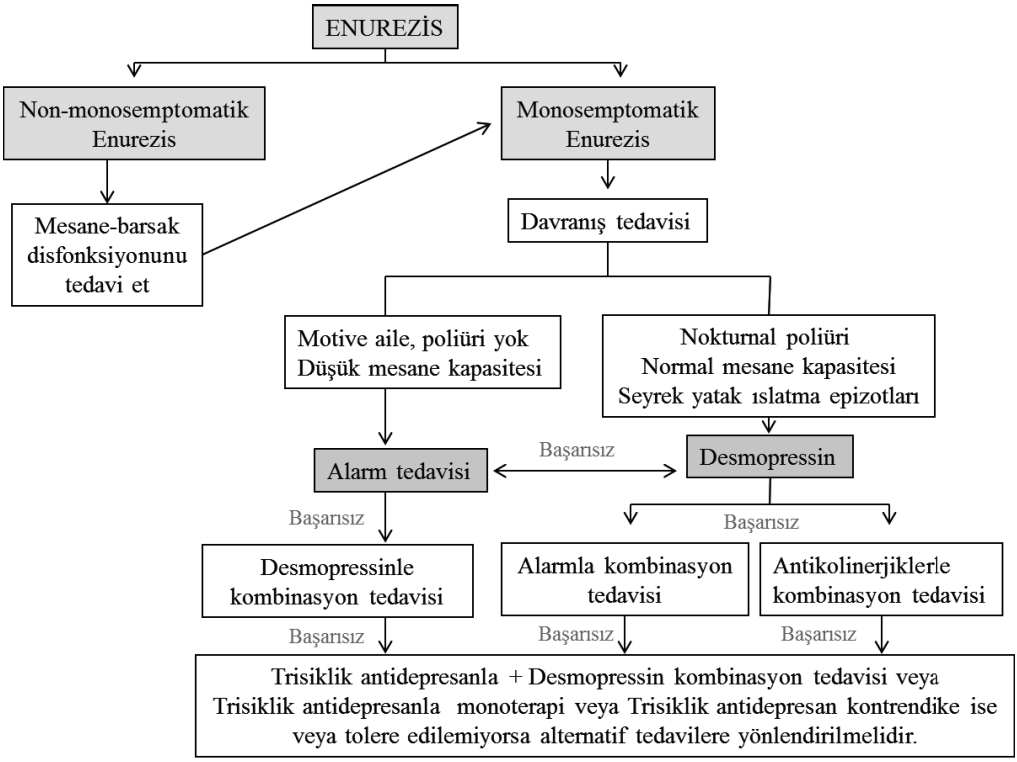
DAVRANIŞSAL TEDAVİ

Klinik olarak yararlı olduğu bildirilen davranışsal tedavinin temel amacı, iyi bir mesane ve barsak alışkanlığının kazandırılmasıdır. Davranışsal tedavide sıvı alımı, beslenme, işeme ve defekasyonla ilgili öneriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Ebeveynler ve çocuk normal mesane fonksiyonları ve enurezisin patofizyolojisi hakkında onların anlayacağı şekilde bilgilendirilmelidirler.

Tablo 1. Enuretikli çocuklarda davranışsal tedavi önerileri

Çocuğa rahatça idrarını yapabilmesi için çıkartılması kolay uygun alt çamaşırı ve pantolon giydirilmeli, idrarını tutmaması gerektiği açıklanmalı ve ikna edilmelidir.
İki saatte bir işemeye cesaretlendirilmeli, okulda birkaç kez tuvalete gitmesi önerilmeli. Yatmaya gitmeden önce mutlaka idrarını boşaltmalıdır.
Öğretmeni ile konuşularak hem onu işemesi için uyarması hem de tuvalete gitmesine kolaylık sağlaması istenmelidir.
Çocuğun sabah ve erken öğleden sonraki saatlerde serbestçe sıvı alımı sağlanmalı, total olarak en azından ***(30 mL/kg x vücut ağırlığı)*** olacak şekilde sıvı alımı desteklenmelidir.
Eğer çocuk sosyal aktivite ve spor faaliyetlerine katılmıyorsa akşam yemeğinden sonra sıvı ve solüt alımı (özellikle proteinli gıdalar) azaltılmalıdır.
Düzenli barsak alışkanlığı kazanması bakımından, kahvaltıdan sonra gastrokolik refleksin inhibe olmaması için defekasyon yapması önerilmelidir.
Çocuğun pelvik taban kaslarını tam olarak gevşetecek pozisyonda tuvalete oturması sağlanmalı, diyeti gaitasını yumuşatacak şekilde düzenlenmeli, bol sebze ve meyve tüketmesi sağlanmalıdır.
Çocuk fiziksel aktivite yapmaya yönlendirilmeli, uzun süre televizyon, bilgisayar ve cep telefonu ile meşgul olup oturmamalıdır.



Şekil 5. Enureziste tedavi algoritması

Primer MSE için aktif tedaviye başlandığında seviye 1 kanıtlar enurezis alarm kullanımını, desmopressini, antikolinerjikleri ve trisiklik antidepresanları (imipramin) ya tek başına ya da kombinasyon olarak önermektedir. Genellikle davranışsal tedaviye ilave olarak MSE'nin çağdaş ilk basamak tedavisi enurezis alarm ve desmopressindir. Enuretik bir çocuktaki tedavi algoritması Şekil 5'te verilmiştir.

ENUREZİS ALARM

Alarm tedavisi MSE tedavisinde en etkin uzun dönem sonuçlarına sahip bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir. Bu tedavi, motive ailelerin çocuklarında, poliürisi olmayan çocuklarda ve yoğun alt ıslatması olmayan çocuklarda tercih edilmelidir. 1930'lardan beri kullanılan enurezis alarmın enureziste nasıl etkili olduğu ile ilgili çeşitli açıklamalar yapılmıştır. Önerilen mekanizmalar şunlardır:

1) Uyku sırasında mesanenin boşalmasını inhibe etmek,
2) Gece mesane volümünü artırmak,
3) İşeme isteği geldiğinde uyarı yoluyla işeme için hastanın uyanmasını sağlamak.

Enurezis alarm ile ilginç şekilde hastalar işemek için kalkmaya gerek duymadan ve gece boyunca gerçek bir uyku uyuyarak kuru

kalmaktadırlar. Bu yanıt desmopressinden daha kademeli ve kalıcıdır. Aktif tedavi sırasında çocukların yaklaşık 2/3'ü kuru kalmakta ve tedavi tamamlandıktan sonra hemen hemen yarısı kuru kalmaya devam etmektedir. Tedavi edilen çocuklarda başarı sıklıkla ilk ayda başlar ve sürekli kuruluk için 3-6 ay tedavinin sürdürülmesi gerekir. Çocuk birkaç ay kuru kaldıktan sonra tedavi sonlandırılmalıdır. Şayet 6 hafta içerisinde tedaviye yanıt alınamazsa tedavi sonlandırılır. Tedavi başarısı 10-12 haftalık tedaviden sonra %50 ile %80 arasında bildirilmektedir. Tedaviden sonra ilk 6 ay içerisinde %12-30 oranında relaps görülür, ancak çocuk sıklıkla diğer bir alarm tedavisi kürüne yanıt verir. Alarm tedavisi başarısız olursa desmopressine geçiş önerilir.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Bu amaçla 3 grup ilaç kullanılmaktadır.

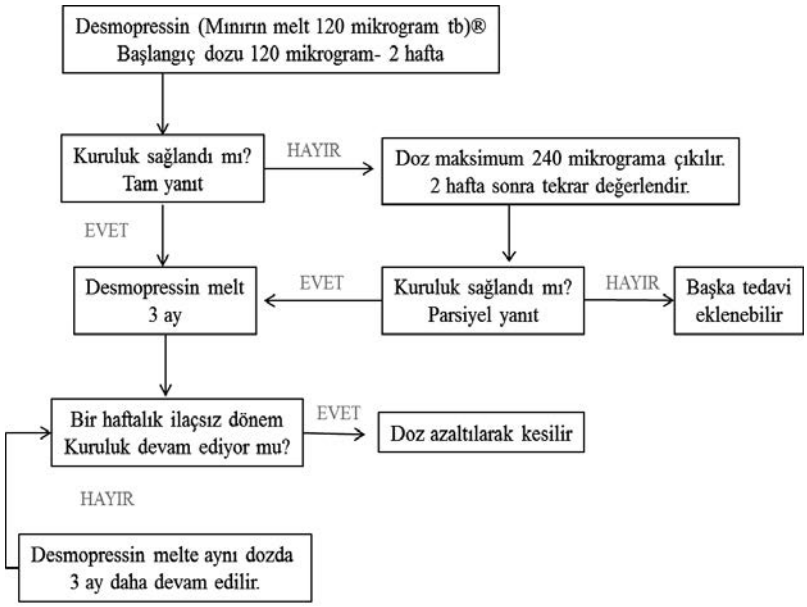
1) Desmopressin
2) Antikolinerjikler
3) Trisiklik ajanlar

Desmopressin

Desmopressin [1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP)] kollektör tüplerden su reabsorbsiyonunu artırarak idrar üretimini azaltan, posterior hipofizden salınan arginine vasopressinin sentetik analoğudur. Santral diabetes insipidus tedavisinde, von Willebrand hastalığı gibi kanama bozukluklarında ve primer enurezis nokturna tedavisinde kullanılan bir ajandır. İlacın kullanımı kolay olup etkisini hemen göstermektedir. Oral alındığında serumdaki yarılanma süresi 2-3 saat kadardır ve farmakodinamik etki süresi bir çocuğun ortalama uyku zamanı kadardır. Ülkemizde sublingual kullanıma uygun 120 mikrogram melt tabletleri mevcuttur. 14 günlük tedaviden sonuç alınamazsa, doz 240 µg'a kadar yükseltilebilir. Eğer tedavi başarılı olursa, tedaviye 3 ay aynı dozda devam edilir. İlaç kesildiğinde relaps meydana gelirse, desmopressin 3 ay daha verilebilir. Bilinen en önemli yan etkisi ilaç alındıktan sonra aşırı sıvı alınması durumunda oluşacak olan hiponatremik su intoksikasyonudur. Ateş, kusma, ishal, aşırı egzersiz ve sıvı tüketimini artıran diğer aktiviteler sıvı ve elektrolit imbalansına neden olabileceğinden desmopressin tedavisine ara verilmelidir. Yatmadan önce çocuğun mutlaka tuvalete gitmesi önerilmelidir.

Desmopressinin en etkili olduğu hasta grubu, International Children's Continence Society (ICCS) tarafından tanımlanmış olan nokturnal idrar üretiminin yaşa uygun beklenen mesane kapasitesinin %130'undan fazla olması diye tanımlanan nokturnal poliüirisi olan çocuklardır. Heterojen hasta popülasyonlarında kullanılmış olmasına rağmen, desmopressinin ortalama tam kuruluk sağlama oranları %30, gece altını ıslatma ataklarında önemli azalma oranı ise %40 olarak bildirilmektedir. Tedavinin sonlandırılması sonrasında relaps oranı %60-%70 kadar yüksektir. Desmopressinin azaltılarak kesilmesi nüks oranlarını azaltabilir. Sebebi bilinmeyen polidipsi/poliüri desmopressin tedavisi için kontrendike bir durumdur.

Desmopressinin klinik kullanımı ile ilgili doz titrasyonlu kullanım şeması Türk Enurezis Kılavuzu'nda aşağıdaki şekilde önerilmektedir (Şekil 6).



Şekil 6. Enureziste desmopressinin kullanım şeması

Antikolinerjikler

MSE'li çocuklarda antikolinerjiklerle monoterapi tavsiye edilmez. Antikolinerjik tedavinin, işeme disfonksiyonu olan çocuklarda urge inkontinansı azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, NMSE ve aşırı aktif mesane belirtileri olan çocuklar için yatmadan önce antikolinerjik bir ilaçla (propiverin, oksibutinin gibi) tedavi yararlı olabilir ve sonunda desmopressin ile kombine edilebilir.

Trisiklik Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanların (TCA) uykunun REM peryodunu azalttığı, ADH sekresyonunu uyardığı ve zayıf antikolinerjik özellikleri yoluyla detrüsör kasını gevşettiği gösterilmiştir. Olası etkisi beyin sapına spesifik olarak da locus coeruleusa yaptığı noradrenerjik uyarıdır. Diğer tedavilere dirençli enuretiklerde, yaşı büyük olan çocuklar ve düşük mesane kapasitesi olanlarda TCA tedavisi daha başarılıdır. Enurezisli hastalarda başarısı yaklaşık %40'dır, ancak tedavinin bitişinden sonra relaps oranı yüksektir. İlaç kesildikten sonra komplet kuruluk sadece hastaların %25.2 görülür. İmipramine, amitriptyline ve desipramine gibi TCA'lar tedaviye dirençli MSE tedavisinde üçüncül tedavi seçeneği olarak önerilmektedirler. En ciddi yan etkisi kardiyak iletim bozukluğu ve özellikle yüksek dozlarda miyokard depresyonu ve ölümdür. Tedavi öncesi elektrokardiyogram yaptırılıp ritim bozukluğu olmadığından emin olunmalıdır. Ayrıca hepatotoksik etkisi de vardır. Norepinefrin reuptake inhibitörü reboxetine tedaviye dirençli enüreziste imipramine kardiyotoksik olmayan bir alternatif olabilir.

Tablo 2. Monosemptomatik enurezisin tanı ve tedavisi ile ilgili olarak yapılan öneriler

Enurezisle ilgili öneriler	Kanıt düzeyi	Öneri düzeyi
5 yaşından küçük çocuklarda yüksek spontan kür şansından dolayı tedavi gereksizdir.	2	A
İşeme günlüğü veya semptom sorgulaması gündüz semptomlarını dışlamak için gereklidir.	2	A
Ürinanaliz, üriner enfeksiyon varlığını veya diabetes insipidusu dışlamak için yapılmalıdır.	2	A
Destekleyici önlemler tek başına uygulandığında başarıları sınırlıdır, ancak diğer tedavi modaliteleri ile birlikte uygulanmalıdır.	1	A
Farmakolojik tedavi ve alarm tedavisi iki önemli tedavi yöntemidir. Alarm tedavisi özellikle uyarılma bozukluğu olan hastalarda düşük relaps oranları ile en başarılı tedavi yöntemidir.	1	A
Gece diürezinin tedavisi için Desmopressin kullanımı etkin bir seçenektir. Yanıt oranı yaklaşık %70 olmasına rağmen, relaps oranı yüksektir.	1	A
Desmopressinin doz azaltılarak kesilmesi relaps oranlarını iyileştirir.	1	A
Tedaviden önce mutlaka ebeveynler ile görüşülmeli, problem hakkkında bilgi verilmeli, her bir tedavi modalitesinin avantaj ve dezavantajları anlatılmalı ve ortak bir karar alınmalıdır.	1	A

TEDAVİ BAŞARISIZLIĞI

Tedavi başarısızlığının olası nedenleri şunlardır:

1. Aşırı aktif mesane
2. Altta yatan diabetes mellitus, diabetes insipidus gibi hastalıklar
3. Gizli kalmış konstipasyon varlığı
4. Sleep-apne hastalığı
5. Alarmın doğru kullanılmaması

European Society for Paediatric Urology (ESPU) kılavuzunda monosemptomatik enurezisin tanı ve tedavisi ile ilgili olarak yapılan öneriler Tablo 2'de gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, Rittig S, Walle JV, von Gontard A, Wright A, Yang SS, Nevéus T. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. Neurourol Urodyn. 2016;35(4):471-81.
2. Austin PF and Seth A. Functional disorders of the lower urinary tract in children. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA (eds). Campbell Walsh Wein Urology. Twelfth ed. Philadelphia: WB Saunders; 2021, 35, 652-666.e5
3. Radmayr C, Bogaert G, Dogan HS, Kocvara R, Nijman JM, Stein R, Tekgul S. Monosymptomatic nocturnal enuresis – bedwetting. EAU Guidelines on Paediatric Urology, 2019; pp.43-45.
4. Bogaert G, Stein R, Undre S, Nijman RJM, Quadackers J, Hoen L Kocvara R, Silay S, Tekgul S, Radmayr C, Dogan HS. Practical recommendations of the EAU-ESPU guidelines committee for monosymptomatic enuresis—Bedwetting. Neurourology and Urodynamics. 2020;39:489–497.
5. Kuwertz-Bröking E and von Gontard A. Clinical management of nocturnal enuresis. Pediatr Nephrol. 2018;33:1145-1154.
6. Neveus T, Fonseca E, Franco I, Kawauchi A, Kovacevic L, Nieuwhof-Leppink A, Raes A, Tekgul S, Yang SS, Rittig S. Management and treatment of nocturnal enuresis-an updated standardization document from the International Children's Continence Society. J P Urol;2020;16:10-19.

Çocuklarda İşeme Disfonksiyonu

Yunus KAYALI, M.Selçuk SILAY

87 Bölüm

TERMİNOLOJİ, EPİDEMİYOLOJİ, PATOFİZYOLOJİ

Non-nörojenik işeme disfonksiyonu (NNİD) için güncel literatürde yeni bir tanımlama önerilmiştir. International Children's Continence Society (ICCS) son güncellemesinde "gündüz alt üriner sistem problemleri" (day-time lower urinary tract conditions [GAÜSP]) olarak yeniden tanımlamada bulunmuş ve Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarında da bu şekliyle yer almıştır. Yazımızda ise NNİD ve GAÜSP tanımları eş anlamlı ve birbirlerinin yerine kullanılmıştır.

Çocuklar sosyal kabul gören yer ve zamanda, normal depolama ve boşaltım fonksiyonlarına yaklaşık olarak 3-4 yaşlarında erişirler. Bu nedenle 4 yaşına kadar şikayetler fizyolojik kabul edilebilir. Alt üriner sistem (AÜS) problemleri ise düşük akım hızı ve kalibrasyonu, idrara sıkışıklık hissi, idrar akımında duraksama, idrar yolu enfeksiyonları, sık idrara gitme ve 4 yaşını geçen çocuklar için gündüz idrar kaçırma olarak sıralanabilir. Gündüz semptomları olmayan sadece gece idrar kaçıran çocuklar bu sınıflamaya dahil olmayıp enürezis kısmında detaylıca anlatılacaktır.

Çocuk ürolojisi poliklinik başvurularının en önde gelen nedenlerinden olan GAÜSP prevalansının %1-20 oranında geniş bir aralıkta gözlenmesi farklı çalışmalardaki farklı tanımlamalara ve kriterlere dayanmaktadır. Son yıllardaki prevelans artışı ise bu konudaki farkındalığın artması ve özelleşmiş sağlık kuruluşlarına ulaşımın artmasından kaynaklanır.

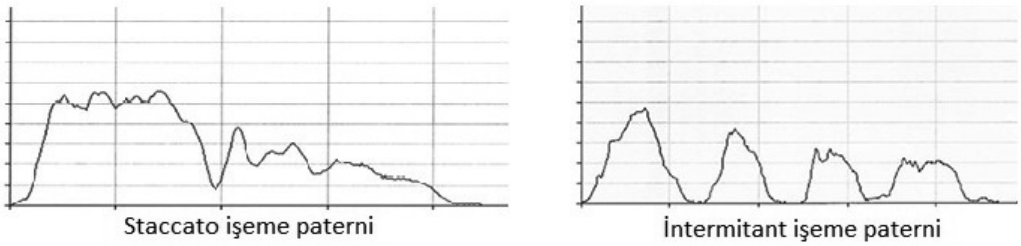
Alt üriner sistem problemleri işeme fazı, dolum fazı veya farklı şiddetlerde her ikisinden kaynaklı olabilmektedir. Bu nedenle aşırı aktif mesaneden disfonksiyonel işemeye kadar geniş bir spektrum ve farklı şiddetteki semptomları tanımlamaktadır. Bu semptomlara disfonksiyonel barsak boşaltımı da eklenirse mesane ve barsak disfonksiyonu (MBD) olarak tanımlanacaktır. Tüm NNİD/GAÜSP hastalarında barsak fonksiyonları da sorgulanmalıdır.

Dolum fazı problemlerinde farklı şiddetlerde mesane aşırı aktivitesinden mesane aktivite azalmasına kadar değişebilen geniş spektrumda semptomlar izlenebilmektedir:

- Mesane aşırı aktivitesi 5-7 yaşlarda daha sık olmakla birlikte en yaygın patolojidir ve sık işeme, sıkışma hissi ve sıkışma tipi idrar kaçırma semptomları ile karakterizedir. Mesane aşırı aktivitesinde mesane içi basınç yüksekliğinden kaynaklı vezikо-üreteral reflü (VÜR) ve tekrarlayıcı idrar yolu enfeksiyonları (İYE) gözlenebilmektedir. İdrar tutma manevraları da (bacak çaprazlama, çömelme vb.) bu çocuklarda sıklıkla izlenmektedir. Bu hasta grubunda ayrıca kabızlık yaygındır ve sorgulanması gereklidir.
- Mesane aktivite azalması olan çocuklarda işeme, kalan rezidü idrar ve minimal mesane basıncı ile gerçekleşmektedir. Başlıca semptomları ise işemeye başlamakta güçlük, kabızlık ve idrar kaçırma olarak sıralanabilir. Mesane aşırı aktivitesi olan hasta grubundan farklı olarak bu hasta grubunda taşma tarzında idrar kaçırma (overflow inkontinans) gözlenmektedir. Tekrarlayıcı İYE ise her iki grupta da ortak bulgu olarak karşımıza çıkar.

İşeme fazı problemlerinin başında ise sfinkterik mekanizmaların ve pelvik taban kaslarının yeterli düzeyde gevşeyememesi gelmektedir. İşeme sırasında sfinkterik ve/veya pelvik taban kaslarının aktivite atakları ile akım hızında artışlar ve azalışlar gözlenmektedir. Bu artan ve azalan akımlar sırasında işeme kesintiye uğrarsa seyrek ve eksik işeme ile sonuçlanacak detrüsör kasılmaları oluşacak ve üroflowmetride intermitant işeme paterni gözlenecektir **(Şekil 1)**. Kesintiye uğramaz ise artan ve azalan ancak hiç durmayan akım paterni (staccato işeme paterni) oluşacaktır **(Şekil 1)**. Bu durum rezidü idrar ve artmış mesane içi basıncı ile seyreder ve disfonksiyonel işeme olarak adlandırılır. Bu hasta grubunda disfonksiyonel işeme, sık İYE ve kabızlık sıklıkla gözlenmektedir. İşeme disfonksiyonu yaşayan hastalarda sfinkter basıncını aşmaya çalışan ve yüksek basınçlarda seyreden mesaneden dolayı VÜR de gözlenebilmektedir. Bu durumda nedene yönelik tedavi yaklaşımları önerilmektedir. Disfonksiyonel işemeden kaynaklı İYE ve/veya VÜR tanısı alan çocuklarda disfonksiyonel işeme etkin şekilde tedavi edilirse İYE ataklarında dramatik azalma ve VÜR'de spontan düzelme gözlenebilir.

Mesane aşırı aktivitesinden mesanenin hiç çalışmamasına kadar değişen bu geniş spektrumdaki hastalıkta bazı semptomların daha ön planda olduğu daha özelleşmiş tanıları hak eden bozukluklar da mevcuttur.



Şekil 1. Üroflowmetrik çalışmada staccato ve intermitant (aralıklı) işeme paternleri şematik gösterimi

Aşırı aktif mesane sendromu: En sık görülen non-nörojenik işeme disfonksiyonudur. Mesane aşırı aktivitesi, düşük mesane kapasitesi ve çocuklarda tutma manevraları ile karakterizedir.

Fonksiyonel üriner inkontinans: Normal anatomiye sahip çocuklarda mesaneye yansıyan artmış abdominal basıncın sfinkter mekanizmalarının basıncını yenmesi ile oluşmaktadır. Asıl patolojinin sfinkter yetmezliği olduğu düşünülmektedir.

Gülme (giggle) inkontinans: Tamamen kız çocuklarında görülen gülme sırasında mesanenin aniden ve tamamen boşalması durumudur. Zaman içerisinde spontan düzelir.

Disfonksiyone işeme: Mesane ve sfinkter arasındaki uyumsuzluğa dayanan işeme fazı problemlerinin başında gelir. Farklı şiddetlerde semptomlar gözlenebilir ve farklı üroflowmetrik işeme paternlerine yol açabilir.

Tembel mesane sendromu: Uzun aralıklı işemelerin neden olduğu, mesane genişlemesi ve mesane fonksiyonlarında ilerleyici azalmayla seyreden disfonksiyonel işemenin ileri formu olarak kabul görmektedir. Çok seyrek işeme vardır ve işeme her zaman abdominal basınç yardımlı (valsalva manevrası) yapılır. Taşma tipi inkontinans yaygındır.

Hinman sendromu: Disfonksiyonel işemenin en ileri formudur. İşeme mekanizmalarının tam ve geri dönüşsüz kaybı ile karakterizedir. Non-nörojenik nörojen mesane olarak da adlandırılmaktadır. Ürodinami dolum sırasında inhibe edilmemiş detrüsör aktivitesi, düşük kapasiteli ve kompliyanslı mesane, yüksek dolum basınçları, yüksek işeme sonrası rezidü ve işeme sırasında anormal pelvik taban kas aktivitesi ile karakterizedir. Üst üriner sistem genellikle etkilenmiş hatta ileri olgularda böbrek yetmezliği gelişmiş olabilir. Tanı için medulla spinalis taranmalı ve nörojenik bir faktör olmadığı gösterilmelidir.

İşeme sonrası damlatma (Vajinal işeme): İnkontinans işemeden hemen sonra izlenir ve işeme sırasında vajene kaçan idrarın ayağa kalkınca akmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Genellikle zararsızdır ve yaşla birlikte spontan düzelme göstermektedir.

TANISAL DEĞERLENDİRME

Gündüz alt üriner sistem problemleri olan hastalarda ilk değerlendirme ayrıntılı bir anamnez ve işeme öyküsü ile başlamalıdır. İşeme öyküsünün ise bu konuda yapılandırılmış sorgulama formları ve/veya en az 2 günlük işeme günlüğü ile alınması önerilmektedir. Ayrıca işeme öyküsü yanında defekasyon alışkanlıkları (kabızlık, isal, iç çamaşırına gaita bulaşı vb.) da ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Mesane için irritan içecek (kola, limon, portakal suyu, kafeinli içecekler vb.) alımı ve idrar tutma manevraları (bacakları çapraz yapma, çömelme vb.) da detaylıca sorgulanmalıdır. Bu çocuklarda rutin ürolojik muayene yanında dış genital muayenesi (erkek çocuklarda meatus açıklığı, kız çocuklarda labial açıklık) de mutlaka yapılmalıdır. Ayrıca myelomeningosel açısından lumbo-sakral bölge değerlendirilmeli ve pigmente nevüs, kıllanma, lipom,

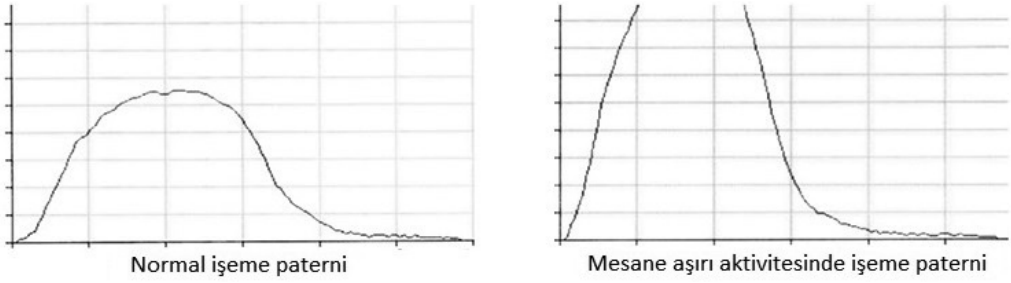
gluteal yarıklarda asimetri ve dermal sinüs bulguları varlığında ileri tetkik önerilmelidir. Bulgular tam idrar tetkiki, idrar kültürü, üroflowmetri ve rezidü tayini ile desteklenerek hastanın İYE, işeme paterni ve patolojinin ciddiyeti hakkında bilgi edinmek mümkündür.

Çocuklarda üst üriner sistemde dilatasyonu veya anatomik bir malformasyonu her zaman anamnez ve fizik muayene ile tespit etmek mümkün olmayabilir. Bu nedenle bu hasta grubunda ilk değerlendirmede üriner sistem ultrasonu da oldukça değerli bilgiler sunacaktır. Üriner sistemde konjenital patolojiler, üst üriner sistemde dilatasyon, mesane duvar kalınlık artışı veya mesane içi ultrasonografik bulgular ultrason ile tespit edilebilir ve tedavi yaklaşımını tamamen değiştirebilir.

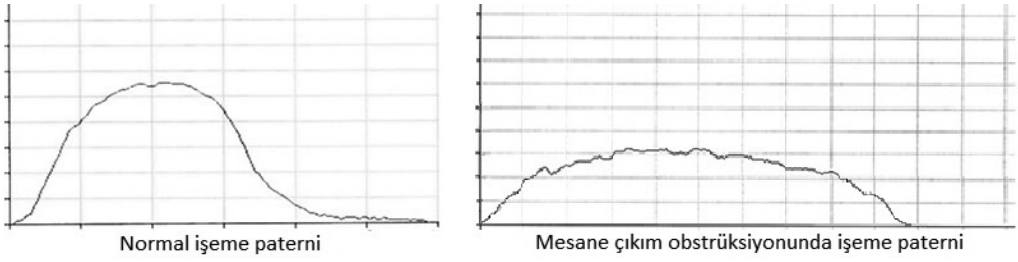
Üroflowmetri ve rezidü tayini sonuçları yüksek oranda ürodinamik bulgular ile uyumlu olduğundan ürodinami veya video ürodinami gibi invaziv tanı tetkikleri ilk değerlendirmede önerilmemektedir. İşeme problemlerinde nörolojik patoloji düşünülen, mevcut tedaviye yanıtsız, üst üriner sistemde skar şüphesi veya bir cerrahi planlama söz konusu ise ürodinami veya video ürodinami mutlaka gündeme gelmelidir.

Üroflowmetrik bulgular patolojinin kökeni hakkında önemli bilgiler sağlayacaktır. Hızlı ve keskin bir pik ve hemen sonrasında azalan akım grafiğinde (tepe tipi akım eğrisi) daha ön planda mesane aşırı aktivitesi düşünülmelidir **(Şekil 2)**. Bunun aksine pik yapamayan ve sürekli belli bir seviyede uzun süren akım grafiğinde (plato patern) ise mesane çıkım obstrüksiyonları ön planda akla gelmelidir **(Şekil3)**.

Bunun yanında üroflowmetri fonksiyonel mesane kapasitesi hakkında da bilgi



Şekil 2. Mesane aşırı aktivitesinde işeme paterni şematik gösterimi



Şekil 3. Mesane çıkım obstrüksiyonunda işeme paterninin şematik gösterimi

verecektir. İşenen hacim ve rezidü tayini birlikte değerlendirildiğinde mesane çalışması ve kapasitesi hakkında bilgi edinmek mümkün olacaktır. Çocukların mesane kapasitesi yaşı ile değişim gösterdiğinden dolayı her yaş için ayrı tahmini mesane kapasitesi hesaplanmalı ve hasta bulguları ile kıyaslanarak patoloji tespiti yapılmalıdır. Çocuklarda tahmini mesane kapasitesi ise (hasta yaşı+1) x 30 mL formülü ile hesaplanabilir.

Lumbo-sakral muayenesinde şüpheli bulgular rastlanan çocuklarda spina bifida ve medulla spinalis patolojileri (kalın filum terminale, intradural lipom ve gergin kord sendromu vb.) akılda bulundurulmalı ve lumbo-sakral manyetik rezonans görüntüleme (MRG) istenmelidir.

TEDAVİ YÖNETİMİ

Üroterapi, medikal veya cerrahi tedavilerin dışında kalan fiziksel, davranışsal ve bilişsel terapilerin tamamı için kullanılan bir terim olarak karşımıza çıkmaktadır. Disfonksiyonel işeme problemlerinde ilk basamak yaklaşımı oluşturmakta ve tek veya kombinasyon tedavileri ile birlikte uygulanabilmektedir. İşeme eyleminin fizyolojisi ve davranışsal ve bilişsel anlamda doğal mesane fonksiyonu ile anormal mesane fonksiyonları hakkında hem çocuğa hem de aileye bilgi verilir. İşeme rejimleri (belli saat aralıklarla işeme) önerilerek varsa İYE ve kabızlık tedavi edilir. Üroterapi ile işeme sırasında sfinkter ve pelvik taban kaslarında tam gevşeme ve mesanenin tam boşaltılması amaçlanır. Başarılı bir üroterapi için öneriler ve uygulamalar aşağıda sıralanmıştır:

- Normal işeme eyleminin nasıl olduğu ve nasıl olmaması gerektiği konusunda bilgi vermek ve bilinen yanlışları düzeltmek
- Düzenli işeme aralıkları, doğru işeme pozisyonu, pelvik taban farkındalığını artırmaya yönelik eğitimler ve tutma manevralarından kaçınma eğitimleri
- Sıvı alımı ile ilgili yaşam tarzı değişiklikleri ve kabızlıktan kaçınma
- Sık aralıklarla mesane günlükleri kullanarak semptomların ve işeme alışkanlıklarının kaydı
- Çocukla ilgilenen kişi tarafından yapılan dikkatli gözlem ve destek

Gündüz AÜS problemleri ile gelen çocuklarda tedavi sırasında tekrarlayan kabızlık ve/veya İYE tedavi edilmeli ve önlenmelidir. Mesane barsak disfonksiyonu durumunda ise barsak disfonksiyonunun başarılı bir şekilde yönetilmesinden sonra mesane disfonksiyonu kısmen veya tamamen ortadan kalkabileceğinden, önce barsak disfonksiyonunun tedavi edilmesi önerilmektedir. Tedavi başarısı semptomlarda iyileşme ve mesane boşaltımının sağlanması olarak düşünülmekte ve üroterapi ile yüksek oranda başarı sağlanabilmektedir.

Gündüz AÜS problemleri yaşayan çocuklarda mesane aktivitesi azalmış veya artmış olabileceği için tedavi yaklaşımı da hastaya ve semptoma özel olarak seçilmelidir. Tedavi sürecine hasta ve ailesi de dahil edilmeli ve kişiselleştirilmiş bir tedavi mümkünse ilgili branşların da dahil olduğu bir multidisipliner yaklaşımla planlanmalıdır.

Pelvik taban farkındalığını artırmak adına geri bildirimli pelvik taban rehabilitasyonu uygulamaları da önerilmektedir. Anüs etrafına yerleştirilen elektrodlar ve hasta

tarafından aktif izlemle üroflowmetri uygulanır. İşeme performansı ve pelvik tabanın gevşeme durumundan işeme sırasında geri bildirim alarak yeterli gevşeme ve normal işeme eylemine ulaşmak amaçlanmaktadır.

Nöromodülasyon ise bir başka girişimsel olmayan destekleyici tedavi olarak karşımıza çıkmakta ve mesane aşırı aktivitesi olan hastalarda kullanım yeri bulmaktadır. Deri üzerine yerleştirilen plaklar ile sinir uyarımlarını hedefleyen bu yöntemde özellikle sakral dermatomlardaki TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation) uygulamalarının mesane aşırı aktivitesindeki semptomlarda iyileşme sağladığı bilinmektedir.

Mesane aşırı aktivitesi ile gelen gündüz işeme problemleri olan çocuklarda antimuskarinik tedavi temel dayanağını oluşturmaktadır. Oksibutinin hidroklorür ise çocukluk döneminde en sık kullanılan antimuskariniktir. Standart olarak tedaviye 0.1 mg/kg olarak başlanır ve tedavi yanıtsızlığına göre 0.4 mg/kg dozlarına kadar çıkılabilir. Oksibutininin yarılanma ömrü kısa olması nedeniyle günde 3 kez alınması önerilir ve tedaviye en az 6 ay süre ile devam edilir. Ağız kuruluğu, ciltte kızarıklık, sıcak basması ve kabızlık başlıca yan etkileri olarak görülmekte ve doz kısıtlaması ile gerileyebilmektedir. Diğer antimuskariniklerin çocuklarda kullanımı etkinlik ve yan etkiler açısından netlik kazanmadığından ilk basamak tedavide önerilmemektedir.

Mesane çıkım obstrüksiyonu olan çocuklarda alfa bloker tedavisi tartışmalı ve araştırmaların sürdüğü bir konu olması sebebi ile yüksek öneri düzeyine sahip değildir. Ancak alfuzosin ve doksazosin (6 ay süreli 0.5-2 mg/gün) tedavisinin çocuklarda iyi tolere edildiği bildirilmiştir.

Botulinum toxin A mesane içerisine cerrahi olarak enjekte edilebilmekte ve tedaviye dirençli hastalarda kendine kullanım yeri bulmaktadır. Halen net bir doz ve enjeksiyon sayısı bilinmemekle birlikte 5-12 IU/kg, maksimum 300 IU olarak mesanede 10-30 farklı noktaya uygulanabilmektedir. Doz bağımlı olarak işeme sonrası rezidü artışı ve/veya temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) ihtiyacı olabilmektedir.

Kronik enfeksiyonlar ve tekrarlayıcı İYE mesane aşırı aktivitesine neden olabileceği ve tedaviyi olumsuz etkileyebileceği nedeni ile tedavi edilmeli ve önlenmelidir. Gündüz işeme problemleri yaşayan çocuklarda tedavi uyumunu arttırmak ve enfeksiyon oluşum ihtimalini azaltmak amacıyla profilaksi uygulanabilir. Bu amaçla 2 mg/kg/gün nitrofurantoin, 10 mg/kg/gün amoksisilin veya 2 mg/kg/gün trimetoprim sülfometaksazol tercih edilebilir.

Mesane boşalımı ileri düzeyde bozulmuş ve/veya üst üriner sistemin ilerleyici genişlemesi izlenen hastalarda mesane basıncını düşük tutmak gerekmektedir. Düşük basınçlı işemeyi sağlamak amacıyla düzenli mesane boşaltımı mesane kas kasılma gücünü ve dolayısıyla da mesane boşaltım fonksiyonlarını düzeltir. Bu nedenle bu hasta grubunda kendinden jelli TAK tedavisi mutlaka önerilmelidir.

Mevcut tedavilerin hiçbirinden fayda görmeyen çocuklarda cerrahi seçenekler akla gelecektir. Düşük kompliyansı olan mesanelerde yukarıda bahsi geçen tedavilerin tamamına karşı yanıtsız kalınması durumunda yüksek kapasiteli ve düşük basınçlı bir mesane elde etmek için mesane augmentasyonu önerilebilir. Üretral TAK için hasta ve aile tarafından yeterli bakım ve isteğin ol-

madığı durumlarda mesane boşaltımını kolaylaştırmak için abdominal (mitrofanoff) stoma yapılması gerekebilmektedir.

Tüm bu tedavilere rağmen çocukluk döneminde gündüz AÜS problemleri yaşayan hastalar erişkinlik döneminde aynı veya farklı AÜS bozuklukları açısından risk altında olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Radmayr C, Bogaert G, Burgu B et al. EAU Guıdelınes on Paediatric Urology. EAU Guıdelıne, 2022.
2. Austin PF, Bauer SB, Bower W et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. Neurourol Urodyn. 2016 Apr;35(4):471-81. doi: 10.1002/nau.22751. Epub 2015 Mar 14. PMID: 25772695.
3. Bakker E, van Sprundel M, van der Auwera JC, van Gool JD, Wyndaele JJ. Voiding habits and wetting in a population of 4,332 Belgian schoolchildren aged between 10 and 14 years. Scand J Urol Nephrol. 2002;36(5):354-62. doi: 10.1080/003655902320783863. PMID: 12487740.
4. Hellström AL, Hanson E, Hansson S, Hjälmås K, Jodal U. Micturition habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants. Eur J Pediatr. 1990 Mar;149(6):434-7. doi: 10.1007/BF02009667. PMID: 2332015.
5. Söderstrom U, Hoelcke M, Alenius L, Söderling AC, Hjern A. Urinary and faecal incontinence: a population-based study. Acta Paediatr. 2004 Mar;93(3):386-9. doi: 10.1080/08035250310021109. PMID: 15124844.
6. Bloom DA, Seeley WW, Ritchey ML, McGuire EJ. Toilet habits and continence in children: an opportunity sampling in search of normal parameters. J Urol. 1993 May;149(5):1087-90. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36304-8. Erratum in: J Urol 1993 Dec;150(6):1924. PMID: 8483218.
7. Sureshkumar P, Craig JC, Roy LP, Knight JF. Daytime urinary incontinence in primary school children: a population-based survey. J Pediatr. 2000 Dec;137(6):814-8. doi: 10.1067/mpd.2000.109196. PMID: 11113838.
8. Vaz GT, Vasconcelos MM, Oliveira EA et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms in school-age children. Pediatr Nephrol. 2012 Apr;27(4):597-603. doi: 10.1007/s00467-011-2028-1. Epub 2011 Oct 4. PMID: 21969094.
9. Borch L, Hagstroem S, Bower WF, Siggaard Rittig C, Rittig S. Bladder and bowel dysfunction and the resolution of urinary incontinence with successful management of bowel symptoms in children. Acta Paediatr. 2013 May;102(5):e215-20. doi: 10.1111/apa.12158. Epub 2013 Feb 11. PMID: 23368903.
10. Veiga ML, Lordêlo P, Farias T, Barroso C, Bonfim J, Barroso U Jr. Constipation in children with isolated overactive bladders. J Pediatr Urol. 2013 Dec;9(6 Pt A):945-9. doi: 10.1016/j.jpurol.2013.01.013. Epub 2013 Feb 23. PMID: 23462384.
11. Hjalmas K, Hoebeke PB, de Paepe H. Lower urinary tract dysfunction and urodynamics in children. Eur Urol. 2000 Nov;38(5):655-65. doi: 10.1159/000020351. PMID: 11096254.
12. Chen JJ, Pugach J, West D, Naseer S, Steinhardt GF. Infant vesicoureteral reflux: a comparison between patients presenting with a prenatal diagnosis and those presenting with a urinary tract infection. Urology. 2003 Feb;61(2):442-6; discussion 446-7. doi: 10.1016/s0090-4295(02)02275-6. PMID: 12597964.
13. Arikan N, Soygür T, Selçuki M, Erden I, Göğüş O. Role of magnetic resonance imaging in children with voiding dysfunction: retrospective analysis of 81 patients. Urology. 1999 Jul;54(1):157-60; discussion 160-1. doi: 10.1016/s0090-4295(99)00183-1. PMID: 10414745.
14. Soygür T, Arikan N, Tokatli Z, Karaboga R. The role of video-urodynamic studies in managing non-neurogenic voiding dysfunction in children. BJU Int. 2004 Apr;93(6):841-3. doi: 10.1111/j.1464-410X.2003.04734.x. PMID: 15050002.
15. Parekh DJ, Pope JC 4th, Adams MC, Brock JW 3rd. The use of radiography, urodynamic studies and cystoscopy in the evaluation of voiding dysfunction. J Urol. 2001 Jan;165(1):215-8. doi: 10.1097/00005392-200101000-00061. PMID: 11125409.
16. Hoebeke P, Van Laecke E, Everaert K, et a. Transcutaneous neuromodulation for the urge syndrome in children: a pilot study. J Urol. 2001 Dec;166(6):2416-9. PMID: 11696801.
17. Yucel S, Akkaya E, Guntekin E, et al. Can alpha-blocker therapy be an alternative to biofeedback for dysfunctional voiding and urinary retention? A prospective study. J Urol. 2005 Oct;174(4 Pt 2):1612-5; discussion 1615. doi: 10.1097/01.ju.0000179241.99381.5e. PMID: 16148665.
18. Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. J Urol. 2006 Jul;176(1):314-24. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00305-3. PMID: 16753432.

19. Bower WF, Christie D, DeGennaro M, et al. The transition of young adults with lifelong urological needs from pediatric to adult services: An international children's continence society position statement. Neurourol Urodyn. 2017 Mar;36(3):811-819. doi: 10.1002/nau.23039. Epub 2016 May 13. PMID: 27177245.

Hipospadias, Epispadias-Ekstrofi Vezika

Yusuf KASAP, Yaşar ISSI, Rüştü Cankon GERMİYANOĞLU

88 Bölüm

Hipospadias, penisin normal gelişindeki anomali nedeniyle meanın normal olması gereken pozisyonda olmayıp, glans altında, penis gövdesi, skrotumda veya perineum üzerinde herhangi bir yerde oluşmasıdır. Ancak günümüzde Moutiquand'ın 1995'de tanımladığı klasikleşmiş üçlü anomali tanımı ile anılmaktadır:

1. Üretral meatusun glans penis ventral yüzünden perineye kadar ventral yüzde herhangi bir yere anormal açılması
2. Penisin anormal ventral eğriliği (kordi)
3. Prepisyumun kapşona benzetilen şekilde dorsalde pelerin tarzı fazlalık ve ventralde ise eksiklik şeklinde anormal gelişmesi

Hipospadiasta etyolojinin anlaşılması ve hipospadias cerrahisine doğru yaklaşım kozmetik ve fonksiyonel olarak yeterli penil onarımın sağlanması için önemli etkenlerdir. Hipospadias cerrahisinin başarısının araştırılması iki yüzyıldan daha fazladır araştırılmasına rağmen, günümüzde daha çok çalışmalar hipospadiasın genetik, çevresel ve hormonal etyolojisini araştırmaktadır.

ETİYOLOJİ

Ürogenital sistemim normal emriyolojik gelişiminde ürogenital katlantılar penil üretrayı oluşturmak için birbiri üzerine kaynaşır. Glans üzerinde distal üretranın bir kısmı yüzeyel epitelin invajinasyonu sonucu oluşur. Ürogenital katlantıların oluşum basamaklarındaki herhangi tam ya da parsiyel eksiklik olması ya da katlantıların invajinasyonundaki bir kusur hipospadias ile sonuçlanır.

Üretrayı oluşturacak katlantıların tam kapanmayarak hipospadiasa neden olmasında birden çok faktörün etkisi olabilir:

1. Fetal testisin anormal androjen üretimi
2. Hedef organda androjen duyarlılığının yetersizliği
3. Fetal testisteki Leydig hücrelerinin erken gerilemesi sonucu androjenik uyarılmanın erken dönemde durması

Endokrin Faktörler

Androjen sentezindeki bir kesinti hipospadiasa neden olabilir. Androjen reseptör anomalisi veya postreseptör seviyedeki bir eksiklik hastaların bir kısmında hipospadias nedenini açıklayabilir. Hipospadiaslı hastaların birçoğunda hCG enjeksiyonuna cevabın azalmış olması testisteki lutenize hormon reseptörlerinde mutasyon olduğunu veya reseptör sayısında artış olduğunu desteklemektedir.

Genetik Faktörler

Ailesel hipospadias görülmesi sıklığı ortalama %7 iken sporadik görülme birçok vakada daha sık olarak izlenmektedir. Son çalışmalar Müllerian inhibe edici faktörün (Müllerian inhibiting substanceMIS) hipospadias etyolojisinde rol oynadığını göstermektedir. MIS direkt olarak sitokrom P450c17 (testosteron sentezinde katalitör enzim) inhibisyonu ile testosteron üretimini baskılamaktadır. Bir kısım hipospadiasta fibroblast büyüme faktörü geninde bozukluk tespit edilmiştir. Androjen metabolizması ile hipospadias arasındaki korelasyon çok açık olmamakla birlikte hipospadias hastalarının bir kısmında 5 alfa redüktaz eksikliğinin gösterilmesi genetik araştırmaların önemini ortaya koymaktadır.

Sünnet derisindeki AR geninin daha yüksek metilasyon seviyesi, AR proteininin ekspresyonunun azalmasına neden olarak hipospadias patogenezinde rol oynayabilir. Bir çalışmada CpG bölgelerinin metilasyon seviyeleri ile hipospadias arasında önemli ilişkiler gözlenmiş ve hipospadiasın etiyolojisinde yer alabilecek yeni aday genlerin tanımlanmasında ve değerlendirilmesinde DNA metilasyon kalıplarının kullanıldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, genlerin metilasyonunun hipospadias gelişimi üzerindeki etkisine ilişkin veriler sınırlıdır ve DNA'da yer alan diğer epigenetik faktörler veya hipospadias ile histon modifikasyonları arasındaki ilişki çoğunlukla bilinmemektedir.

Çevresel Faktörler

Araştırmacılardan bazıları hipospadias sıklığının gelişmekte olan ülkelerde daha fazla olduğuna inanmaktadır. İnsektisitler, farmakolojik maddeler, bitki östrojenleri ve konserve kutularının içinde kullanılan plastik materyal östrojenik materyal içermektedir. Ekolojik basamakta son noktada bulunan insan bu materyaller açısından birikim noktasında en fazla risk grubu içindedir. Biriken östrojen materyalleri endokrin basamaklarında aksamalara neden olmaktadır.

Maternal Faktörler

Maternal progestin maruz kalan annelerde hipospadias gelişimi gösterilmiştir. Hayvan modellerinde yapılan araştırmalarda progestin maruziyetinde konjenital adrenal hiperplazi izlenmiştir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ve monozigot erkek ikizlerden birinde tek çocuğa oranla daha sık hipospadias görüldüğüne ilişkin yayınlarda vardır. Diette et ve balık eksikliği olanlarda 4 kat daha fazla hipospadias görüldüğü gösterilmiştir. İleri anne yaşıda hipospadiasa yatkınlığı artırmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar in-vitro fertilizasyon/intrastoplazmik sperm injeksiyonu (IVF/

ICSI) ile sağlanan gebeliklerde hipospadias sıklığının 5 kat arttğını göstermiştir. Ayrıca maternal hipertansiyon, oligohidramniyoz ve prematüritenin de ciddi hipospadias ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Hipospadias görülme oranları bölgesel değişmekle beraber sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Avrupa'daki hipospadias prevalansı yaklaşık 18.6/10000'dir. Bazı bölgelerde görülme sıklığı önceki yıllara göre altı kat artmıştır. 1997 de ABD de Ulusal DoğumsalDefektler Araştırma programları verileri, görülme sıklığının önceki 10 yıla göre, ikiye katlandığını ve ciddi hipospadias olgularındaki sıklığın 3-5 kat arttığını göstermiştir.

KORDİ

Ventral penil kurvatür (kordi), bir başlık şeklinde yarım prepisyum, gelişmemiş korpus spongiozum bir anomali spektrumu şeklinde hipospadiasla genellikle birliktedir. Bu anomaliler hipospadiasın şiddetine göre değişik ölçülerde olabilir. Tek başına görülebilse de ciddi hipospadias olgularında daha sık izlenmektedir. Ventral penil kurvatür özellikle ereksiyon durumunda penisin aşağı doğru bükülmesine ve dolayısıyla cinsel birleşmede güçlüğe neden olmaktadır.

İLİŞKİLİ BULGULAR

Kriptorşidizm ve İnguinal Herni

%8-10 arasında hipospadiaslı hastalarda inmemiş testis tespit edilirken, 9-15% arasında inguinal herni tespit edilmektedir. Bu oran proksimal hipospadiaslı çocuklarda 32% ye kadar yükselmektedir. Bu ilişki endokrin aksaklığı desteklemektedir. Ayrıca hipospadias ve kriptorşidizmin birlikte görüldüğü vakalarda kromozomal anomali görülme sıklığı tek başlarına görülenlere göre daha fazladır.

Seks Karakter Gelişimindeki Hastalıklar

Hipospadias ve seks karakter gelişim hastalığı (disorders of sex development-DSD) bir arada oluşumu bir spektrumun iki sonucu gibidir. Ciddi hipospadiaslarda DSD oranı daha yüksektir.

Parsiyel androjen duyarsızlığı, kromozomal anomaliler, Smith-Lemli-Opitz sendromu, 5 alfa redüktaz eksikliği, Denys-Drash sendromu ve bazı diğer durumlar hipospadiasla görülebilir.

Prostatik Ütrikül

Hipospadiaslı hastalarda prostatik ütrikülde genişlik sıklıkla görülmektedir. Bu genişlik tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonuna, taş oluşumuna, psödoinkontinansa ve sıkça görülen kataterizasyonda güçlüğe neden olmaktadır.

SINIFLANDIRMA

Geçmişte hipospadiasla ilgili birçok sınıandırma yapılmış olmasına karşın, günümüzde en çok, Barcat'ın 1973'te yaptığı ve hipospadik meatus lokalizasyonu ve ortoplastiden sonra onarımı gereken üretral defektin gerçek uzunluğuna göre önerdiği sınıandırma kullanılmaktadır. Kullanılan

tüm sınıandırma sistemlerinde glanüler, koronal ve subkoronal hipospadiası içine alan distal (anterior) hipospadias olguların en büyük bölümünü (%50-70) oluşturur. Duckett 1998'de anterior %50, orta %30 ve posterior olguların %20 sıklıkta görüldüğünü bildirmiştir.

TANI

Yenidoğanda anormal dorsal prepusyum ve ventral glans eğikliğinin olması hipospadias yönünden araştırılması için bir uyarıdır. Prepusyum geriye çekilerek dikkatli gözlem yapılması gerekir. Üretral orifise sıklıkla darken nadiren tam olarak kapalıdır. Distal hipospadiasın özellikle bahsedilmeyi gerektiren bir alt grubu megameatus intakt prepisyum (MIP) varyantıdır. MIP bulunan erkek çocuklar, tamamen normal prepisyum, gizlenmiş durumda olan bir genişlemiş üretral açıklığa sahiptir. Dolayısıyla, bu anomali sünnetten önce sıklıkla tespit edilemez ve bazen cerrahi girişim yaralanması olarak yanlış yorumlanır. Duckett ve Baskin'e göre, distal hipospadiasın %6'sı kordi ile ilişkili olmadığını ifade ettikleri bu varyanttan oluşmaktadır. Yapılan fizik muayenede meanın yeri ve ventral penil kurvatür(kordi) olup olmadığı tespit edilmelidir. Meatal pozisyon anterior(distal), orta ve posterior(proksimal) olarak sınıandırılmaktadır. Hipospadiaslı hastaların 70-80% ninde meatus ya glans üzerinde yada distal penil gövdesinde yer almaktadır. 20-30% oranında meatus orta kısımda ulunurken kalan kısmı daha ciddi hipospadiaslar oluşturmaktadır. Ciddi hipospadias ve kriptorşidizm olan hastalarda kartotiple yapılmalı ve DSD araştırılmalıdır.

Androjen stimülasyonu cerrahi tedavi öncesi düşünülebilir. Penil boyutunda artış ve meatusun kısmi olarak distal pozisyona hareketi hCG' ye cevap olarak izlenebilmektedir. Hipospadiası bulunan bazı erkek çocuklar gösterilebilir endokrinopatilere sahip olmasına rağmen, interseks değerlendirmesi genellikle skrotal veya perineal üretral açıklığı olanlarla ve hipospadiasa kriptorşidizmin eşlik ettiği hastalarla sınırlandırılmalıdır. Bu durumlarda, fizik muayene ve ardından yapılan karyotipik analizi sonradan yapılacak değerlendirme ve tedaviye yön verir.

Şiddetli hipospadiasın dahi üretral tomurcuğun metanefrozla birleşmesinin ardından sekizinci gestasyonel haftanın ötesinde gerçekleşen bir gelişme duraklaması olduğu gerçeği göz önünde bulundurulduğunda, üst idrar yolu anormallikleri tespit etme olasılığı düşüktür ve klinik anlamlı lezyonlar %5'in altında görülür. Tüm bu nedenlerle hipospadiaslı hastalarda rutin radyolojik değerlendirme önerilmez (8,9).

TEDAVİ

CERRAHİ ONARIM

Cerrahi onarımda amaç fonksiyonel seksüel organ elde etmektir. Aynı derecede önemli olan bir başka konuda hastanın ayaktayken düzgün akışın sağlanmasıdır. Kozmetik olarak penisin koni şeklinde glansı ve yeterli cildinin olması gerekir. Pediatrik Amerikan Akademinin önerisine göre 6-12 aylıkken cerrahi onarım yapılmalıdır.

HİPOSPADİAS ONARIM TİPLERİ

1. DİSTAL HİPOSPADİAS

MAGPİ (meatal advencement, glanuloplasty)

Bu yöntem coronal hipospadiasda tercih edilir. Ciddi kordisi olmayan, üretral hareketliliği mevcut olan ve yuvarlak glansı bulunanlarda başarılı sonuçlar elde edilmesi yüksektir. MAGPİ coronadan 6-8 mm proksimale çepeçevre insizyon yapılır. Penil cildi dikkatlice korpus spongiosuma ve üretrale zarar vermeden diseke edilerek sıyrılır. Kordi veya penil torsiyon bu aşamada düzeltilebilinir. Distal meatal uçtan distal glans çukuruna doğru boylamasına insizyon yapılır. İnsizyon hattının kenarları tranvers olarak absorbe olabilen sütür ile Heineke-Mikulicz yöntemiyle yaklaştırılır. Mea ventral kenarı distale çekilir Sonrasında glans derin ve yüzeyel sütürlerle birbirine yaklaştırılır. Bu işlem sırasında dorsal sünnet derisi Byars epte olduğu gibi traşlanarak yeterli cilt dokusu elde edilir.

Üretral Plate'in İn Sitü Tübülarizasyonu (TIP)

Üretral plate' in sitü tübülarizasyonu Rich ve arkadaşlarının öncülüğünde tanımlanmış olup horizontal üretral plak ep ile kapatılmaya dayanmaktadır. Elde edilen başarı oranı yüksektir. Snodgrass bu tekniği üretral plağın korporal cisimlerine doğru derin plak insizyonu ile Triersch-Duplay tübülerizasyonu olarak modifiye etmiştir. Birçok merkez deneyimleri bu konsepti deneyimleri ile desteklemiştir.

Ventral olarak üretral meatustan 1-2 mm proksimale sirkumferensiyal insizyon yapılarak cilt penoskrotal birleşimden ayrılır. Penil kurvatür, gerekli ise dorsal orta hat plikasyonu ile bu aşamada düzeltilir. Üretra üzerinden geçecek ve paralel insizyonları birleştirecek şekilde transvers insizyon yapılarak üretral plate'i sınırlayan insizyon yapılır. Bu noktada kritik nokta penis ucundan gerekli olduğunda hipospadiak meatusa kadar yapılan longitudinal orta hat insizyonudur. Meatal darlık sıklığı yapılan plate üzerinde distal kısımda gerçek insizyon yapılmayarak, bu alandaki bu insizyonun limitlenmesi ile azaltılır. Üretral plate' insizyonunun derinliği primer olarak glans ve glanüler yarığın konfigürasyonuna bağlıdır. Katater mesaneye kadar geçirilir. 2 katlı devamlı subepitelyal kapatma ile tübülerize plak kapatılır ve yeni üretra oluşturulur. Subepitelyal 6-0 poliglaktin sütür ile glans kanatları coronadan itibaren birbirine yaklaştırılır. Glans kanatları, mukosal yapılar ve ventral şaft cildi birbirine yaklaştırılır. Bu yaklaştırmanın dezavantajları neoüretranın dorsal prepüsyal ve şaft cildinden hazırlanan iyi kanlanan subkütanöz(dartos) dokuebi ile ikinci kat olarak örtülmesi ile azaltılmaktadır.

Daha proksimal onarımlarda ilk olarak proksimal plak insizyonu ve sonrasında yeterli yükseklik ve genişlikte üretral plak elde edilmişse distal plak insizyonu ile onarıma devam edilir. 2-katlı poliglaktin subepitelyal kapatım ile başarılı TIPU onarımları bildirilmiştir. Komplikasyon oranı toplamda %25, ve fistül formasyon sıklığı 10%'dur.

2. ORTA VE PROKSİMAL HİPOSPADİAS VEYA KORDİ İLE BİRLİKTE OLAN DİSTAL HİPOSPADİAS

Onlay Ada Hipospadias Onaımı(Onlay Flep)

Van Hook 1986'da proksimal hipospadias onarımında vasküler pedikül tabanlı pre-

püsyel ep konseptini tanımlamıştır. Asopa ve arkadaşları bu tekniği geliştirerek prepüsyel derinin iç kısmını üretroplastide kullanmışlardır. Duckett 1980'de daha ileri bir geliştirme ile transvers ada ep onarımını tanımlamıştır. Ada onlay ep tranvers prepüsyel ada epden elde edilmektedir. Kordi mevcut olması halinde onarım subkütan doku diseksiyonu ve dorsal orta hat plikasyonu ile onarılmaktadır. Eğriliği >30° olan proksimal hipospadias vakaların yaklaşık %5-10'unda görülür. Yüksek dereceli eğriliği olan hastaların yönetimi daha karmaşık olma eğilimindedir. Normalde, corpora cavernosa'nın dorsal yüzeyinin uzunluğu ile ventral yönü arasında bir orantısızlık vardır. Bu hastalarda üretra, spongiozum ve tüm fibröz dokunun mobilizasyonudur. Bu onarımda üretral plak bölünmesi sadece 10% vakada gerekli olmaktadır. Hipospadias onarımında 1980'lerde histolojik deneyimlerden sonra vasküler doku ve düz kas lieri içeren spongious doku konsepti kullanılmaya başlanmıştır.

Günümüze kadar 90% hastada subkoronal hipospadias onarımında onlay ada ebi kullanılmıştır. TIP onarımı sonrası kullanımı azalsada hipospadias onarımında önemli bir kısmı tutmaktadır.

Sirkümferensiyal insizyon koronanın 6-8 mm proksimalinden dorsal olarak başlanarak ventralde meatusun proksimaline kadar devam edilir. İnsizyona ventral şaft cildinin proksimalinden penoskrotal birleşim noktasında orta hatta kadar devam ettirilir. Üretral plak üzerinde glansa doğru paralel 5mm genişliğinde veya daha dar insizyonlar yapılır. Bu oluşum meatal oluk çevresinde glansventralinde kıvrım oluşturur. Bu noktada alttaki spongious dokuya zarar vermemek esas olmalıdır. Cilt ve dartos fasya kalan kordini düzeltilmesi için düşülür. Flep için diseke edilen cildin kanlanmasının bozulmamasına dikkat edilmelidri. Üretal plak kalınlığı 2 mm üzerinde olmasına gerek yoktur.

Ada onlay fleb 5-0 askı sütürleri ile prepüsyel cildin iç kısmından ayrılır, bu sütürler ile dokunun prepüsyumun iç ve dışı arasında tutulumu sağlanır. Bu epitelyum dokudan 8-10 mm'lik kısmı prepüsyum iç ve dışının birleşim yerindeki cildin altından keskince bölünür. Flep ve üretral platein kombinasyonundaki uzunluk yaklaşık 10 mm olmalıdır. Bu genişlik anastomoz hattında üretral meatusundan daha geniş olmamalıdır.

Vasküler pedikülün serbestlenmesi orta hattan başlanmalıdır. Bu ayrım dorsal penil şaft cildine giden kanlanmadan kolaylıkla olur. Bu teknikle ebin kanlanması ve düzgün hattı sağlanmaktadır. Ventral sünnet cildinin ayrımının başlangıç sirkümferansiyal insizyonu sırasında tamamlanması dorsal vasküler pedikül tabanının serbestler. Böylece ep izolasyonunda prepüsyel cildin mobilizasyonu genişlemiş olur. Sonrasında bu ep ventrale döndürülür. Bazende vasküler mezenterden glansın içinden geçebileceği ve sonrasında proksimalden ve distalden glansı kaplayacak bir pencere açılır. Deneyimlerde çok geniş bir üretranın oluşturulması king oluşumuna veya divertikül oluşumuna neden olmaktadır. Oluşturulan ep pleytin kenarından 7-0 poliglaktik sütür ile tek tek bağlanılır. 8f feeding tüp glansplastide ve üretra oluşumunda üretra içine yerleştirilir. Glanüloplasti 6-0 poliglikonat

sütür ile yapılır.6f Kendall üretral stent yerleştirilir. Dorsal prepüsyel cilt orta hatta ayırılır ve ventral olarak döndürülerek yeterli sirkümferensiyal cilt sağlanılır.

Transvers Ada Tüp Flebi

Transvesrs ada tüp onarımı tek basamakta düzeltilebilecek ciddi kordi ile beraber proksimal hipospadiasta tercih edilmekte ve önerilmektedir. Bu teknikte onlay tekniğinde olduğu gibi iç prepüsyel cilt kullanılmaktadır. Fakat yeni üretra yapımı için vaskülarize üretral pleyt kullanılmamaktadır. Büyük glansplasti, penil eğrilik ve yarık şeklinde gözüken meatus olması ada tüp onarımının popüler olmasını sağlamaktadır. Ayrıca yeni üretranın bol miktarda prepüsyel cilt içermesi üretral divertikül oluşumuna, türbülanslı idrar akımına neden olmaktadır. Bu nedenle modifiye teknikleri tanımlanmaktadır.

Cilt insizyonu penisin penopubik bağlantıda dorsal ve penoskrotal bağlantıda ventral yönde gömülmesini hızlandırır. Üretra onlay onarımda olduğu gibi proksimal olarak vaskülarize spongios dokuya açılır. Üretral plate coronada taşınır ve corporal doku diseke edilir. Yapay ereksiyon sağlanarak kalan dokudaki kurvatür gözlenir, Çeşitli teknikler kullanılarak penis doğrultulur.

Ada onarımında tanımlandığı gibi bir kısım iç prepüsyel cilt diseke edilir. Pedikül ep ortaya çıkarılır ve ventrale çekilir. Bu noktada doku tüp şeklinde kıvrılır. İlk olarak medial kenar üretraya bağlanır. Bu manevra ebin optimal olarak karşı taraftan gerilmiş olan ciltden çekilebilmesini sağlar. Bu oluşturulan yeni tüp doğal üretraya anastomoz yapılır. İkinci tek tek atılan sütürlerle tüp glans içine gömülür.

Glansplasti 6-0 poliglikonat sütür ile glans kesik uçlarına paralel atılır. Üretral stent yerleştirilir, dorsal prepüsyel cilt bütün hipospadias onarım bölgesini kaplar.

İki Basamaklı Onarım

Tek basamakta onarımın güç olacağı, ciddi kurvatür bulunan proksimal hipospadiaslarda iki basamaklı onarım tercih edilir. Vasküler pedikülün onlay tüp sırasında zarar görmüş az bir vakada bu onarım gerekebilir. Bildirilen vakalarda bu tür durumlarda tek basamklı onarıma göre daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Onarımda bir fistül bırakılır, bu fistül ikinci kısımda onlay onarım veya tüp onarım ile apatılır.

İki basamaklı onarım sıklıkla skrotoplasti gerektirmektedir. Çünkü bu vakalarda ciddi kurvatür mevcut olup, plate'in proksimale taşınması gerekmektedir. nadirende olsa dermal greft veya tunika vajinal ebin ventral tunika albuginadaki defekte taşınması gerebilir. Dorsumdaki prepüsyel cilt ventral flep için bölünerek döndürülür. Bu flep üretral plate yerini alır.

İkinci basamak 6 ay sonrasına planlanılır. Bu noktada meatustan ve glanstan başlayan 12-15 mm paralel vertikal insizyonlar planlanılır. Glans kanatları Thiersch-Duplay onarımındaki gibi mobilize edilir. Ayrıca glans TIP onarımında olduğu gibi orta hattan kesilmesi gerekebilir. İnsizyonlar tamamlanıri yeni üretra Thiersch-Duplay tekniği ile onarılır. Bu onarım dartos doku ile kaplanır. Bir kısım vakada ise diğer tarafın spermatik kordundan alınan vajinal proses flep ile kaplanır.

Bazı vakalarda skrotuma sütür hattının konulması iyileşmeyi hızlandırır. Üçüncü bir basamakta bu penis skrotal eblerden 3-12 ay sonrasında mobilize edilir

Serbest Greft

Ciddi proksimal hipospadiaslarda ve tekrarlayan hipospadias onarımlarında yeni üretra yapımında veya üretral plate'i uzatmak için serbest greftler kullanılır. Primer onarımda prepüsyel cilt kullanımı veya üretral plate kullanımı serbest greft kullanımına ihtiyaç bırakmamaktadır. Mesane mokozası, tunika vajinalis ve bukkal mukoza serbest greft için kullanılan dokulardır.

Deneyimlerde mesane mukozası bukkal mukozaya göre daha sert bir dokudur. Esneme payı daha azdır.

Bukkal mukoza kalın epitelyuma, kuvvetli gerginliğe ve tip 4 kollojene sahip olması nedeniyle tercih edilmektedir. Bukkal mukoza alt dudaktan veya iç yanaktan Stenon kanalına zarar vermeden alınır. Bu greft onlay onarımında iskele olarak kullanılır. Bu yapımda greft 18 gauge iğne ile deliklere ayrılarak bütün adipoz dokuya yayılması sağlanılır. Böylece sıvı ve kan beslenmesini sağlamakta, hematom oluşumunu engellemektedir. Greft epitelinin kenarları çevre şaft cildine sütürlenir. Birçok plikasyon sütürü ile kanlanması sağlanılır. Onarım sonrası stent kalma süresi 10 ile 21 gün arasında değişir. Birinci basamak onarımlarda gliserinli pamuk sütürler ile greft bölge üzerine kapatılır. Birçok vakada suprapubik katater mesaneye sistoskopi eşliğinde yerleştirilir. Böylece yeni greft üriner akımdan korunur.

Metro ve arkadaşları ile Hensle ve arkadaşları uzun dönemli bukkal mukoza onarım sonuçlarını bildirmişlerdir. 32% ve 57% oranında meatal stenoz ve greft striktürü 11 aylık dönemde görülmüştür.

MEDİKAL TEDAVİ

Sistemik testosteron, topikal testosteron, dihidrotestosteron (DHT) ve hCG; preoperatif olarak glans boyunu artırmak ve üretral yatağın daha iyi tübülerize olmasını sağlamak için preoperatif olarak kullanılmış olsa da medikal tedavi için kılavuzlarda bir öneri bulunmamaktadır. Eğer tedavi uygulanıyorsa cerrahi sırasında ve sonrasındaki komplikasyonları azaltmak için cerrahiden 1-2 ay önce tedavi sonlandırılmalıdır.

DOKU MÜHENDİSLİĞİ

implantasyondan önce hücrelerle tohumlanmış sentetik ve doğal polimerler dahil olmak üzere üretral onarım için çeşitli biyomateryal türleri düşünülmüştür. Bunlardan bazıları polimerrik ve ekstrasellüler matriks türevli ve hücre tohumlu materyaller ve biyoaktif faktörlerin dahil edilmesi işlemleridir. Üretral doku mühendisliği biyomateryallerindeki ve üretim yöntemlerindeki ilerlemeler, gelecekteki üretral replasman yaklaşımlarının dayanabileceği sağlam bir temel oluşturmuştur. Halihazırda mevcut olan deneysel kanıtlar, uzun ve karmaşık üretral defektlerin, daha kısa defektlerde fayda gösteren onlay greftlerin aksine, tübüler hücre yüklü yapılar gerektireceğini göstermektedir. Üretral replasman için biyo materyal ve hücrelerinidea kombinasyonu arayışı devam etse de, farklı hücre tiplerinin tohumlandığı kompozit materyallerle optimal sonuçların elde edilebileceği görülmektedir.

KOMPLİKASYONLAR

Üretrokütenöz Fistül

Hipospadias cerrahisinde zorluk olarak ortaya çıkan ürokütenoz fistül oluşumu postoperatif dönemde izlenmektedir. Tekniğe adaptasyon, plastik cerrahi prensiplerinde olduğu gibi doku bağlarının daha sıkı yapılması, sütür hattının üst üste gelmesinde uzak durarak ve ek dokuların bölgeye taşınması ile fistül oluşumu en aza indirilir. Ada onlay hipospadias onarımında fistül oluşumu 5% 'den daha az olarak bildirilen çalışmalar vardır. Bir çalışmada distal hipospadias onarımında Matheiu ve TIP yöntemleri arasında üretrokutanöz fistül gelişimi açısından farklılık olmadığı gösterilmiştir.

Eğer fistül oluşumu tespit edilmişse 6 aylık bir dönem yeni onarım için beklenilmelidir. Bu dönem inmasyonun ve ödemin çözülmesi sağlamaktadır. Küçük bir fitül sadece o alanın çıkrılmasıyla düzeltilebilirken, daha büyük veya kompleks bir fistül onarımı prepüsyel veya dartos tabanlı cilt ebi onlay kapamasıyla sağlanılabilir. Bazen dorsal doku trans pozisyonuda kullanılabilir. Deneyimlerde distalde bulunan küçük kompleks fistül onarımı daha zor olduğu görülmüştür.

Ürekütenoz fistüllü ciddi hipospadiaslarda veya ciddi striktür gelişenlerde anormal doku çıkarılıp bukkal mukoza greft ile iki basamaklı onarım sağlanılabilir. %8.6 gibi yüksek başarılar gösterilmiştir.

Bukkal mukoza greftinin kompleks hipospadias hastalarında kullanımı komplikasyonlara neden olabilir. 12,5% meatal stenoz, 31% oranında üretral striktür ve 25% oranında ürokütenoz fistül oluşumu izlenmektedir. Bu sonuçlar kısa dönemli takiplerde elde edilmiş olup, uzun dönem sonuçları içermemektedir.

Üretral Divertikül ve Meatal Darlık

Üretral divertikül bağımsız bir komplikasyon olarak ortaya çıkabildiği gibi meatal darlığa sekonder olarak da çıkabilmektedir. Yeterli dokunun primer onarımda kullanılmaması veya onlay onarımda tam kapatılmama divertikül oluşumunu artırmaktadır. Bu divertikül lokal dokunun çıkartılıp açıklığın kapatılmasıyla düzeltilebilir. Aşırı divertiüldeki daralmaya cerrahlar dikkat çekmektedir. Üretroplastideki fazla darlık defekte uzunluk fazla ise yüksek hızlı işeme ve yassı çıkışa neden olmaktadır. Cerrahi öneriler divertikül onarımı için bir yıl beklenilmesi gerektiğidir. Bir yıl onlay onarımından veya tüp onarımındn sonra yeniden kanlanma için gerekli olan bir zamandır.

Üretral meatal darlık kan beslenmesinin distal üretrada yeterli olmaması sonucu ortaya çıkabilir. Birçok teknikle bu durum azaltılmıştır. TIP veya MAGPI tekniğinde distal üretral pleytin limitlenmesi ve gergin glansplastiden uzak durulması ile meatal darlık daha az izlenmektedir. Bir çalışmada distal hipospadias onarımında Matheiu yönteminde Üretral Plate'in İn Sitü Tübülarizasyonu yöntemine çok daha az üretral darlık geliştiği gösterilmiştir.

Uzun Dönem Sonuçları

Mevcut hipospadias araştırmalarının çoğu gözlemsel raporlara dayanırken, literatürde

hipospadias onarımı tekniklerinin standardizasyonu, komplikasyon ve sonuç değerlendirmesinin standart tanımları yoktur. Bunun yanı sıra fonksiyonel sonuçlar esas olarak üroflowmetri ve işeme sonrası rezidüel ölçümlerle değerlendirilirken hipospadias onarımından sonra psikoseksüel işlevin değerlendirilmesi için standart bir sorgulama formu mevcut değildir.

Hipospadias onarımından sonra tüm hastaların %70'inden fazlasında kozmetik sonuçlar tatmin edici olarak kabul edilir. En kötü sonuçlar proksimal ve kompleks hipospadias nedeniyle tedavi edilen hasta grubudur ve bu grupta hastaların %50'den fazlası penislerinin görünümünden memnun olmadıklarını bildirmişlerdir.

Genel olarak, düzeltilmiş hipospadiaslı erkeklerde cinsel işlevin %80'den fazla tatmin edici olduğu bildirilmiştir. Ruppen-Greeff ve ark. düzeltilmiş distal hipospadias türleri ile sünnetli cinsel organlar arasında bir fark görmediklerini ortaya çıkarmışlardır. Ayrıca bu çalışmada kadınlar, penisin en az önemli yönü olarak meatusun pozisyonunu ve şeklini düşünmüşlerdir.

EKSTROFİ VE EPİSPADİAS ANOMALİLERİ

Ekstrofi ve epispadias kompleksi çocuk ürolojisinin en zor rekonstrüksiyonlarında birisini teşkil eder. Bu anomalilerde mesanenin ve/veya üretranın anterior kısmı ve abdominal duvar kasları defektli olup simfizis pubis orta hatta geniş olarak ayrılmıştır. İlginç olarak bu defekt izole izlenir, diğer organ ve sistemler nadiren etkilenir. Ekstrofi epispadias kompleksi olarak isimlendirilen bu hastalıklar içinde epispadias, klasik mesane ekstrofisi, kloakal ekstrofi ve süperior vezikal fissür bulunmaktadır. Erkek çocuklarda daha sık görülür. Bu hasta grubunun tanı konulduğu zaman hayat boyu deneyimli bir merkezde tedavi ve takip edilmesi gerekir.

Embriyoloji

Embriyolojik olarak gelişmenin 3. haftasında kloakal membran çölomik boşluğu amniyotik boşluktan ayırır. Bunu fetal gelişimin 4. haftasında anterior ürogenital sinüsden mesane tamamen oluşmadan önce üreteral tomurcuk gibi üriner sistem komponentlerin belirmeleri, kloakal membranın allantois kökünde ürogenital sinüsün ventral duvarını oluşturması izler. Mesanenin tamamen oluşmasından önce mezenşim kloakal membranın bilaminar tabakalarının arasına doğru orta hatta ilerler. Mezenşımın bu ileri doğru daha sonra mesanenin abdominal duvar kasları ve fasyasına farklılaşacaktır. Bunu takiben ürorektal septum aralarından aşağıya doğru ve mesaneyle rektumu birbirinden ayırarak primitif perineumda kloakal membrana katılır. Mesane fetal gelişimin 8. haftasında ürogenital sinüsün ventral kısmının genişlemeye başlaması ile ortaya çıkar.

Mesanenin oluşumu sırasında onu çevreleyen mezenşimal doku daha sonra detrüssor kası haline gelecek olan yumuşak dokuya değişir. Motor üniteyi oluşturacak olan nöronal dokunun bu kas içine doğru büyümesi fonksiyonel bir mesane oluşabilmesi için önemli bir aşamadır. Pelvik tabanın embriyogenezide normal fetal mesane gelişimi ve fonksiyonu açısından önemlidir,

pelvik taban mesane için dinamik bir destek oluşturur ve bu da kontinans ile istemli boşaltımda yardımcıdır.

Ekstrofi patogenezi

İlk teoriler ekstrofinin altında yatan neden olarak doğum öncesi travma ya da hayatın 2. ve 3. aylarında mesane ve abdominal duvar ülserasyonunu öne çıkarmaktaydı.

Modern teorilerin hepsi gelişmenin duraklamasından çok embriyogeneziste bir hata üzerinde durmaktadır. Bu teorilerde insan embriyosu normal gelişim aşamalarını takip etmeyerek ekstrofik aşamaya yönelmektedir. Özellikle kloakal membranın ortaya çıkması, zamanlaması ve fonksiyonundaki anormalliklerin ekstrofi oluşumuna zemin hazırladığına inanılmaktadır. Bilindiği gibi bu membran çölomik boşluk ile amniyotik boşluğu birbirinden ayırmaktadır.

Ekstrofi, kloakal membranın fetal gelişim sırasındaki persistansına bağlanmıştır, bu membranın kalışı mezodermin orta hatta birleşmesini engellemektedir. Kloakal membran daha sonra kendi instabilitesi nedeniyle ekstrofik durumun oluşumu için rüptüre olmaktadır. Thamallo ve Mitchell'in geliştirdiği hayvan modelinde omfolomezenterik damarlara karbondioksit laser kullanılarak kaudal tomurcukta erken yarılma sağlanmıştır bununla ekstrofinin ektoderm ile endoderm arasına mezoderm büyümesindeki hatadan kaynaklanabileceğini gösterilmiştir. Basit olarak abdominal duvardaki bir delik mesane herniasyonuna neden olmakta ve bu oluşumun anteriora hareketi ventral kapanmada arıza ile sonlanmaktadır.

Diğer bir teori ise genital tüberküllerin öncü çiftlerinin yerleşmemesidir. Bu teoride ekstrofiepispadias kompleksinde gözlenen değişkenliğin spektrumunu açıklayabilmektedir. Kaudal yerleşememe minimal olursa epispadiası oluşturur, belirgin bir kaudal yerleşememe ekstrofi ile sonlanmaktadır. Ancak bu teoride ekstrofi insidansı yüksekliğini açıklayamamaktadır. Bu hipoteze göre epispadias insidansının yüksek olması gerekmekteydi.

Günümüzde ekstrofinin altında yatan spesifik neden bilinmemektedir ender rastlanan bir doğumsal defekttir, hayvan modelleri ve moleküler çalışmalar ile sonuç almaya yönelik çabalar devam etmektedir.

Mesane Ekstrofisi

Ekstrofinin birincil özelliği mesane anterior duvarı ve dorsal üretranın yokluğudur. Bu patolojilere abdominal duvar yokluğu da eklenebilir. Mesane ve üretra ürotelyumu bu nedenle çevreye yapışır. Bazı mesaneler küçük ve elastisitesini yitirmiş olabilirken bazıları ise büyük ve gevşek olabilmektedir. Doğumda ürotelyum genelde normal görünümdedir. Eğer tedavisiz bırakılır veya doğumdan sonra ciddi bir şekilde korunmazsa ürotelyum akut ve kronik inamasyona sekonder squamöz metaplazi gösterir. Kronik süreçte bu malign dejenerasyona ilerleyebilir.

İlişkili Anomaliler

Klasik ekstrofi - epispadias kemik pelvis ve genitoüriner sistem organları dışında bir organ tutulumu görülme insidansı düşüktür. Kloakal ekstrofili hastalarda ise

anomaliler daha fazladır. Bu ano-maliler üst üriner sistem, intestinal sistem, iskelet sistemi ve nörolojik sistemi etkileyebilir. Bu durumun olası nedeni kloakal ekstrofi defektinin gelişmede daha önce ortaya çıkmasındandır.

Üst Üriner Sistem

Mesane ekstrofisinde renal anomaliler karekteristik olmamakla birlikte kistik displazi, üreteropelvik bileşke darlığı, pelvik böbrek, megaüreter, renal hipoplazi ve atnalı böbrek gözlenebilmektedir. Ekstrofi kapatılması sonrası daha önce varolmayan vezikoüreteral reü ortaya çıkabilmektedir.

Genital Sistem

Erkek ekstrofi hastaları geniş ve kısa bir penise sahiptirler. Penis dorsale deviyedir ve gerçek intrinsik dorsal kordileri vardır. Ayrık pubik kemiklerle olan bağlantısı nedeniyle korpus kavenosumlar laterale eğimlidirler. Ekstrofideki penis kısalığı pubik diastaz nedeniyle olup değişkenlik gösterir.

Kısa üretral plak ve dorsal kordi kombinasyonu glans penisin prostatik bölgeye yakın bir görüntü oluşmasına neden olur. Ayrıca prostat da tamamen oluşmamıştır.

İyatrojenik bir hasar oluşmadıkça klasik ekstrofide vas deferens ve ejekulatuar kanallar etkilenmez. Bununla beraber altta yatan mesane boynu anamolisi nedeniyle bu hastalarda fertilite azalmış olabilir. Eğer mesane boynu rekonstrüksiyonunu takiben mesane boynu tamamen kapatılmaz ise olaya retrograd ejekülasyon problemi eklenmektedir.

Penis innervasyonu korunurken sinirlerin anatomik lokalizasyonları etkilenmiştir. Normal bir gelişim sürecinde sinirler membranöz üretra ve prostatın posterolateral yüzeyinden geçtikten sonra penisin dorsal yüzeyinde bulunurlar. Ekstrofide ise kavernozal sinirler korpus kavernosumun lateral yüzünde lokalize olmuştur.

Skrotum genellikle etkilenmemiştir ancak penis kökü ile skrotum arası mesafe artmıştır. Ekstrofide testisler inmemiş olabilir.

Ekstrofik dişilerde genital sistemin etkilendiği nadir anatomik özelliklere sahiptir. Mons pubis yoktur. Bifid klitorisle ilişkili olarak posteriordaorta hatta birleşmiş olan labialar anteriorda laterale kaymıştır. Vajen ve intraoitusda anteriora doğru yer değiştirmiş olup intraoitus yukarı doğru eğimlidir. Bu hastalarda vajen açıklığı stenotik olabilir fakat karekteristik bir özellik değildir. Vajinal stenoz araya giren cerrahide komplikasyon nedeni olabilir.

İç genitaller klasik ekstrofide genellikle etkilenmezler. İleri yaşlarda ekstrofi hastalarının pelvik taban desteğindeki yetersizliğe bağlı uterin prolapsus hamilelikte problemlere neden olabilir. Erken primer mesane rekonstrüksiyonu prolapsus riskini azaltabilir. Uterin prolapsus tedavisinde sakrokolpopeksi gibi uterus asma prosedürleri kullanılabilir.

Anorektal ve İntestinal Anomaliler

Ekstrofi kompleksinde anüs genellikle anteriora yer değiştirmiştir. Levator ani ve puborektal kaslar gibi pelvik taban destek oluşumunun anomaliler nedeniyle bazı ekstrofik hastalarda anal kontinans yetersizliği vardır. Anal sfinkter yetersizliği yalnız fekal kontinansı etkilemekle kalmaz

aynı zamanda üreterosigmoidostomi ve varyantlarının kullanımını sınırlandırır. Tedavi edilmeyen hastalarda yetersiz pelvik taban desteği nedeniyle rektal prolapsus görülebilir. Bu durum anterior pelvik destek eksikliğini düzeltecek formal ekstrofi tamiri ile tedavi edilebilir. Rektal prolapsusun çoğu intermitant ve düzeltilebilirdir.

İskelet Anomalileri

Simfizis pubis diastazı ekstrofi kompleksinin bir parçasıdır. Pelvis anteriorda açık ve anteriorposterior yönünde düzleşmiştir. Bu her iki sakroiliak eklem boyunca kalça kemiğinin dışa rotasyonu ile sonuçlanır. Pubik ramusun iliak ve iskiak eklemde dışa rotasyonu da gözlenir. Bu çocuklardaki yürüyüş bozukluklarıda bu kemik anomalilerinden kaynaklanır.

Pelvik kemik anomalileri ekstrofi ve epispadias hastalarında penis eğimine yol açar ve penis kısalığına neden olur.

Fasyal Anomaliler Ekstrofili hastalardaki faysal anomaliler birçok faktörle ilişkilidir. Rektus fasyası defekti dışında ikincil olarak pelvik taban destek oluşumları sorgulanmıştır. Pelvik diaframın anterior kısmı ekstrofik hastalarda kalınlaşmıştır. Bu kalınlaşan segment simfizis pubisin olmadığı durumlarda anterior desteği sağlar ve çoğu zaman intersimfizial band veya ligaman olarak bilinir. Pelvik diaframın kalan kısmı ekstrofik mesane ve üretranın posterioruna uzanmaktadır. Rektus kasları genişleyen pubis simfizisinde lateral olarak ayrılırlar.

Kloakal ekstrofide abdominal defektler daha ciddidir. İnguinal herni her iki cinsdeki ekstrofi hastalarında sıklıkla mevcuttur ve çoğu indirektir. Bu inguinal kanal oblikliğinin kaybolması ve iç ile dış inguinal halkanın genişlemesinin bir sonucudur. Bu hernilerin onarımı primer kapatma sırasında yapılmalıdır (ilk iki yıl içinde gelişebilecek inkarsere herniden korunulması nedeniyle). Herni onarımı sırasında transvers ve internal oblik fasyanın güçlendirilmesi ile daha sonra oluşması muhtemel direk herni insidansı azaltılabilmektedir.

Klasik ekstrofide çok seyrek olsa da omfolosel de gözlenebilir. Bu defekt tipik olarak kloakal ekstrofi ile ilişkilidir.

Nörolojik Sistem

Spinal kord anomalileri nadir olarak izlenmektedir. Gizli spina bifida ve meningomyelosel veya kombinasyonu görülebilmektedir.

Epispadias

Epispadias bu hastalık grubundaki defeklerden biridir. Epispadias, üretral tüpün dorsal tarafta tübülerize olmaması ile karakterize nadir görülen bir ürogenital malformasyondur. Meatusun ventral tarafta olduğu hipospadiasın aksine, epispadiaslı çocukların dorsumda geniş açık üretral yatağı mevcuttur. Sıklıkla ekstrofi epispadias kompleksi olarak görülürken izole epispadias, toplam epispadias vakalarının yüzde 10'undan azını oluşturur.

Meatusun konumuna bağlı olarak erkek epispadias glandüler, penil ve penopubik formlara ayrılır. Erkek epispadiaslarına benzer şekilde, kadın epispadiasları vestibüler, sub-symphyseal ve retro-symphyseal tiplere ayrılabilir.

Ekstrofili hastalarda tarif edilen dış genital anomaliler epispadiaslı hastalar içinde geçerlidir. Etkilenen kızlarda klitoris bifid, perineal cisim genişlemiş, vajen ortotopik pozisyonda ve anteriordadır. Klasik ekstrofide olduğu gibi çok ciddi olmasa da pubik diastazisde genişleme mevcuttur. Mesane boynu sıklıkla olayın içindedir, genellikle geniş ve yetersizdir. Bu direk olarak çocukların kontinans mekanizmasını etkiler. Tedavi edilmemiş epispadiaslı çocuklarda eğer epispadias distale lokalize ve mesane boynu ile ilişkili değilse kontinans mümkündür. İnkontinans hemen her zaman yetersiz mesane boynu nedeniyle penopubik formlarda görülür. (epispadias) Bunun yanı sıra yakın zamana kadar, inkontinans derecesinin sadece meatusun pozisyonuna bağlı olduğuna ve distal (glandüler) epispadiasların inkontinans sorunları olmadığına inanılıyordu. Üretra çatısındaki histolojik anormallikler, bu hastalarda kontinans gelişimine katkıda bulunan ek faktörlerin olduğunu göstermiştir.

Ekstrofi mesaneye benzer şekilde, epispadias tanısı klinik olarak konulur ve tanı için başka herhangi bir ek araştırma gerektirmez. Pubik diyastazını belgelemek için her zaman direkt grafi yapılmalıdır. İnkontinans epispadiası olan çocuklarda mesane düşük basınçlıdır. Bu nedenle, preoperatif dönemde üst üriner sistem ile ilişkili konjenital anomalileri ekarte etmek için ultrason veya direkt grafi genellikle yeterlidir. Kontinan epispadiası olan çocuklarda temel böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için sistoüretrografi ve nükleer sintigrafi taramaları dahil diğer araştırmalar yapılmalıdır, çünkü açık üretral plağın tübülerize edilmesi çıkış direncini daha da artıracak ve üst üriner sistem hasarına yol açabilecektir.

Bu çocukların prognozunda idrar kaçırma önemli bir sorundur. %50'den %90'a kadar değişen değişken kontinans oranları dünya çapında farklı merkezler tarafından belirtilmiştir. Erkeklerde olduğu gibi, kadın epispadias için ameliyat sonrası kontinans oranları da değişkendir. Gündüz kontinans açısından %60-80 arasında değişmektedir. Ancak bu hastalarda gece kontinansının sağlanması her zaman bir sorundur. Gece kontinans oranları neredeyse %50'dir.

İnsidans

Mesane ekstrofisinin görülme oranı 1/10.000 ile 1/50.000 canlı doğum arasında değişir. Literatürde bu hastalığın erkeklerde 2.3-4:1 gibi bir oranda daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Kloakal ekstrofi 1/200.000 ile 1/400.000 canlı doğum gibi daha seyrek bir oranda görülür.

Ekstrofide genetik faktörlerin rolü tam olarak açıklanamamıştır. Bugüne kadar 18 ailesel mesane ekstrofisi vakası rapor edilmiştir. Ekstrofinin genetik tabandan çok multifaktoriyel olarak görüldüğü söylenebilir.

Antenatal Tanı

Ekstrofinin prenatal tanınması mümkündür. Mesane gebeliğin 11-12. haftalarında görüntülenebilirken böbrekler 14-15. haftada gözlenebilir. Gebelik yaşı ilerledilçe her ikisi de belirginleşir ve USG ile ekstrofi 20. haftadan önce bulunabilir. Mesanenin olmaması ekstrofinin ana belirtisidir fakat bir çok bulgu tanıyı destekler. Bunların

içinde normal böbreklerin varlığı ile beraber alçak yerleşimli umblikal kord vardır. Bunlara ek olarak sonografide abdominal duvarda dışarı doğru semisolid bir kitle bulunabilir. Gearhart ve arkadaşları antenatal USG'de şu bulgularla karşılaşmışlardır;

% 71 mesane yokluğı

% 47 alt abdominal protrüzyon

% 57 anteriora gelen skrotumla birlikte küçük fallus

% 29 alçak yerleşimli umblikal kord

% 18 anormal iliak çıkıntı genişlemesi (iliak açı normal olan 90 derece yerine 110 derecedir)

Bu fetüslerde idrar yapımı normal olduğundan amniyotik svı seviyeleri normal olacaktır. Prenatal tanı bu hastaların optimal perinatal tedavisine olanak sağlar.

Cerrahi Rekonstrüksiyon

Ekstrofinin morbiditesi cerrahları bu anomalinin operatif düzeltilmesi için ampirik yaklaşımlarayönlendirmiştir. 19. Yy'da cerrahlar bu hastaları tedavi etmek için üriner rekonstrüksiyon veya diversiyon prosedürlerini kullanmışlardır. İlk girişim idrar toplamak için abdominal duvar rekonstrüksiyonu üzerine yoğunlaşmıştır. Bu tamirin ilk başarılı bildirimi 1859'da Pancoast tarafından yayınlanmıştır. Abdominal duvardan deri ebi kullanmıştır. Bu uygulamalar anatomik kapatmanın arken yaklaşımını sağlamakla birlikte mesanenin fonksiyonel düzeltilmesi için yardım edici değildir.

Simon ve arkadaşları üreterosigmoid fistül açarak üriner diversiyon sağlamaya çalışmışlar ancak başarılı olamamışlardır. Bu erken çabaların sonuçlarının başarısız olmasının nedeni mesane ve idrar yollarının fizyolojisinin yeterince anlaşılamamış olmasından ve daha sonra da bu operasyonların idrar depolama ve boşaltma, böbrek fonksiyonları, elektrolit dengesi, fertilite ve cinsel fonksiyonları nasıl etkileyeceğinin bilinmemesinden kaynaklanmaktaydı.

Ekstrofide Modern Cerrahi Yaklaşımlar

Ekstrofi tedavisi için uygulanan sayısız operasyonlara rağmen günümüzde ekstrofi operasyonları geniş olarak iki stratejiye ayrılmıştır. Birincisi ekstrofik mesanenin uzaklaştırılması ve yeni idrar yolu ile yerine yerleştirilmesini içerir. İkincisi ise bir veya birçok basamakta mesane rekonstrüksiyonunu içeren prosedürleri kapsar. Cerrahın tercihi, hastanın anatomisi, daha önce uygulanan cerrahi prosedürler, bakım şartları hangi operatif prosedürün şeçileceğine yardımcı olan konulardır. Bu hasta grubu için standart bir bakım yoktur. Ekstrofinin kompleks bir durum olması ekstrofiepispadias kompleksinde uzmanlaşan doktoru her hasta için ayrı bir bakım şeması çıkarmasını sağlamaktadır.

Perioperatif Bakım

Preoperatif Bakım

Doğumdan sonra ekspoze mesane plağına travmadan korumak için umblikal kordu plastik veya metal bir klemp yerine ipek sütür ile ligate etmekgerekmektedir. Ekstrofik mesane ona zarar verebilecek her türlü materyalden korunmalıdır. Örneğin Vigilon gibi hidrate bir jel ile mesane kaplandığında mesane plağının korunması yanında daha az travma riski ve bebeği kucağa alabilme kolaylığı sağlar. Bu koruma özellikle ciddi

prematüre doğum nedeniyle acil operasyon uygulanamayan hastalarda 2 ay kadar kullanılabilmekte ve bu koruma sonrasında daha sonra yapılan primer tamir esnasında minimal bir mesane inamasyonu izlenmektedir. Bir başka kabul edilebilir yöntemde mesanenin plastik bir bant ile sarılabilmesidir. Her ikisi de günlük değiştirilmeli ve değiştirilme sırasında mesane normal izotonik solusyonlarla yıkanmalıdır.

Preoperatif ve postoperatif dönemde rutin i.v. antibiyotik kullanımı infeksiyon riskini azaltmaktadır.

Böbreklerin preoperatif durumunu tayin etmek ve daha sonraki incelemeler için taban oluşturmak için rutin olarak ultrasonografi uygulanmalıdır.

Eğer fizik muayenede sakral çukurlaşma veya diğer spina bifida bulguları dikkati çekerse spinal ileri tetkiklerde yapılabilir.

Operatif

Yenidoğan döneminde primer kapama genel anestezi altında yapılmaktadır. Bu anestezide nitröz oksit kullanımından kaçınılmalıdır(çünkü barsak distansiyonuna neden olduğundan yara açılmalarına neden olabilmektedir). Epidural kateter uygulanması postoperatif ağrı kontrolünü kolaylaştırmaktadır.

Üç günlükten büyük ve geniş pubik diastazı olanlarda pelvik osteotomi, kapatmayı kolaylaştıracak ve anterior pelvik desteği güçlendirecektir ki bu da daha sonra idrar kontinansını potansiyelize edebilir.

İlk rekonstrüksiyonun başarısını arttıran faktörler şöyle tanımlanabilir;

Seçilmiş hastalarda ve 24-48 saatlik yenidoğanlarda kapamalarda osteotomi kullanılması

Postoperatif periyotta idrar yönünü değiştirmek için intraoperatif üreteral stent yerleştirilmesi

Abdominal distansiyondan kaçınma

Antibiyotik kullanımı

Postoperatif

Primer rekonstüriksif işlem sonrası kapama üzerindeki lateral stresin azaltılması için hasta mutlaka immobilize edilmelidir. Eksternal kalça rotasyonunu engellemek için spica bandaj kullanılmalıdır. Bu pubik yan yana gelmeyi sağlayarak çabuk taburculuk ve ev bakımında kolaylık sağlanır. 3-4 haftalık bir dönem için modifiye Buck traksiyonu kullanılabilir. Yenidoğanda hafif ağırlıklı bir posterior atel kullanılabilir. Birçok merkez eksternal fiksasyon kullanmaktadır. Daha ileri yaşlarda internal fiksatörler kullanılmaktadır.

Yüksek VUR insidansı nedeniyle mesane kapanması sonrası bütün yenidoğanlara düşük doz supresif antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Bu profilaksi reü düzelene kadar devam etmelidir. Primer kapatmanın başarısını direkt etkileyen faktörler;

Postoperatif immobilizasyon

Postoperatif antibiyotik kullanımı

Üreteral stent

Yeterli postoperatif ağrı kontrolü

Abdominal distansiyondan sakınma

Yeterli nutrisyonel destek

Üriner drenaj kateterinin güvenli fiksasyonu

Fonksiyonel Rekonstrüksiyon Yaklaşımları

Tedavideki birinci amaç ekstrofik mesanenin rekonstrüksiyonu ile mesanenin

normal fonksiyon ve anatomisini kazandırmaktır. Bu son nokta günümüz cerrahi yaklaşımını tarif etmektedir.

Yüzyıl başında kontinans sağlamadaki zorluklar nedeniyle birçok cerrah ekstrofinin fonksiyonel rekonstrüksiyonunu bırakarak sistektomi ve üriner diversiyon tercih etmişlerdir. Üreterosigmoidostomi halen gelişmekte olan ülkelerde ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Yeterli halk sağlığı desteği olmayan veya yeterli üriner kontinans sağlanamayan hastalarda üriner kontinansı sağlamak için önerilebilmektedir.

20. yy'ın başlarında tek basamaklı tedavi savunulmuş ancak % 10 - % 30 arasında değişen kontinans oranları ve % 90'a yaklaşan renal hasar nedeniyle(mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlı) aşamalı rekonstrüksiyona doğru kayma olmuştur. Ancak daha sonraları Mitchell, Fuchs, Kelly gibi araştırıcılar tek aşamalı rekonstrüksiyonların yeni tekniklerle geçmişte kullanılandan daha güvenli olduklarını savunmaktadırlar. Bu serilerdeki kontinans oranları aşamalı serilerle aynı veya yakın seyretmektedir.

Aşamalı Rekonstrüksiyon

Değişik serilerdeki tek aşamalı tedavi sonrası görülen renal hasar oranlarının yüksekliği aşamalı rekonstrüksiyona geçişte rol oynamış ve bu tedavideki renal hasar oranları da düşük bulunmuştur (%12-17 Toronto Çocuk Hast, Johns Hopkins).

Aşamalı tedavi uygulanan hastalardaki kontinans oranları % 88 gibi yüksek bir oranda bulunması ve takip sonuçlarının da % 60- 88 arasında olması aşamalı rekonstrüksiyonun altın standart halini almasını sağlamıştır. Ancak aşamalı tedavinin bu başarılı sonuçları başka merkezlere taşınamamıştır. Üriner kontinans oranı % 9'un altında kalmıştır ve % 60'dan fazla hastanın kuru kalabilmesi için temiz aralıklı kateterizasyona ihtiyacı vardır. Başarısız aşamalı rekostrüksiyon sonrası üriner diversiyona yönlendirilen hastaların oranı % 7.4 - % 59.4 arasında değişir. Bununla beraber halen bu yöntem bir çok yerde kullanılmaktadır.

Osteotomiler

Birçok vakada başarılı sonuç alınması için hangi tip yaklaşım olursa olsun osteotomi önemli bir komponenti oluşturur. Osteotomiler mesane, mesane boynu ve üretranın pelvisdeki anatomik yerleşimlerini ve simfizis yerleşimini optimize eder. Aynı zamanda klitoral ve korporal cisimlerin yaklaşmasına da yardımcı olur. Sonuç olarak osteotomiler daha sonraki uterin prolapsus oranını da düşürür. Çünkü anterior kapama pelvik diaframı daha çok destek sağlayabileceği daha normal bir anatomik pozisyona getirir.

Osteotomi gerekliliği en iyi kapatmadan önce belirlenir. Osteotomi adayları 72 saatlikten büyük hastalar, geniş pubik diastazlı yenidoğanlar, daha önce başarısız kapatma ameliyatı geçirmiş olan hastalardır. Osteotomi genellikle mesane kapaması ile aynı zamanda yapılır çünkü kapamanın sağlam olmasına yardım eder. Osteotomi ve kapamanın aşamalı olarak yapılması bazı merkezlertarafından savunulmuş olsa da çok nadir gerek duyulduğu görülmektedir.

Osteotomililer anterior veya posterior yaklaşımla ya da bunların kombinasyo-

nu şeklinde uygulanabilir. Posterior iliak osteotomiler hasta supin pozisyonda iken yapılır bu yüzden anterior osteotomiler operasyon sırasında tek pozisyondan çalışma avantajı da sağlamaktadır. Her iki yaklaşımda benzer sonuçlar alınmıştır. Mc Kenna aynı insizyondan diogonal orta iliak osteotominin uygulanabileceğini söylemiştir. Ancak çeşitli yöntemler tarif edilse de bilateral anterior pubik osteotomi herhangi bir ortopedik hüner gereksinimi doğurmaması nedeniyle çocuk ürologları tarafından uygulanabilir.

İliak osteotomi komplikasyonları; geçici femoral sinir zedelenmesi, abduktor atrofi, geçici perineal sinir zedelenmesi ve osteomyelittir. Kombine yaklaşımda sinir zedelenmeleri daha az izlenmektedir. Bu çocuklar uzun dönem izlemlerinde pubik diastaz genellikle tekrarlamaktadır, son zamanlarda intersimfizial bandın derin insizyonu ve üretranın agresif posterior mobilizasyonu bu tekrarlama azaltılmıştır.

Epispadias tamiri

Epispadias tamirinin zamanı Jeff'in aşamalı rekonstrüksiyonu ilk tanımlamasında bu yana sürekli değişmiştir. Je epispadiasın rekonstrüksiyonun son aşaması olması gerektiğini savunmuştur. Fakat daha sonra erken yapılan epispadias tamirinin mesane büyümesini stimule edip mesane kapasitesini arttırarak daha sonraki kontinans cerrahilerinin başarı şansını arttırdığı fark edilmiştir. Bugün aşamalı yaklaşım kullanılacaksa epispadias tamiri 12 - 18. aylarda ikinci basamak olarak yapılamaktadır. Değişik yöntemler kullanılabilir. Cantwell -Ransley tekniği ve modifikasyonları veya CPER (Mitchel tekniği). Her ikisinde de korporal cisimler diseke edilir. Üretral plak penisin ventral yüzüne transpoze edilir. Her iki teknikte de üretranın kısalığı hipospadiasa neden olur bu da daha sonra düzeltilebilmektedir.

Daha sonraları Gearhart ve arkadaşları tek aşamalı yaklaşımı benimsemişler ve 15 çocuktakikombine mesane kapaması ve epispadias tamirinin cerrahi sonuçlarının aşamalı yaklaşım kadar başarılı olduğunu görmüşlerdir.

Bazı cerrahlar epispadias tamirinden önce penis boyutunu uzatabilmek için topikal veya kas içi testosteron kullanımını savunmaktadırlar.

Epispadias tamiri aşağıdaki aşamaları içerir;

Dorsal kordinin düzeltilmesi

Kateterizasyon ve sistoskopiye imkan verecek düzgün bir üretra oluşturmak

Tatmin edici kozmetik

Normal erektil fonksiyonların devamı

Minimal komplikasyon (özellikle üretrakutenöz fistül)

Epispadias tamirinde bildirilen başarı oranları değişkendir. Epispadias derecesi, hastanın yaşı, cerrahın deneyimi ve daha önce geçirilmiş bir cerrahi varlığı başarıyı etkileyen faktörlerdendir.

Epispadias tamirindeki önemli komplikasyonlardan biri üretrakutenöz fistüldür. Bu tipik olarak penis tabanında dorsalde ortaya çıkar çünkü burası çok ince bir doku ile kaplıdır. Korporal cisimler henüz rekonstrükte üretrayı kaplamamıştır. Cantwell - Ransley tekniğinde fistül oranı % 5-15, Total penil disassembly tekniğinde % 10- 20'dir.

Diğer komplikasyonlar ise; dirençli kordi, üretra kateterizasyon güçlüğü ve erektil disfonksiyondur.

Cantwell - Ransley tekniğinin kullanıldığı 40 hastanın üç yıllık takip sonuçlarında başarı orano % 90 bulunmuştur. Aynı zamanda bu hastaların % 45'inde gelişen komplikasyon nedeniyle ek bir cerrahi yaklaşım ihtiyacı duyulmuştur. Aşamalı yaklaşım ile tedavi edilenlerde izole epispadias ile karşılaştırıldığında yeni bir operasyona ihtiyaç duyulma oranı daha fazladır.

Zaonts ve arkadaşları çok merkezli bir çalışmada total penil disassembly tekniği ile tedavi edilen 17 hastadan 16'sının tedavi sonrası tam ereksiyona ulaşabildiğini bildirmişlerdir. 3 hastada noktasal fistül gelişmiş, bunlardan ikisi kendiliğinden kapanmıştır.

Gerek Cantwell- Randsly tekniği gerekse total penil disassembly tekniği daha büyük çocuklarda kurtarma prosedürü olarak kullanılsa da bu çocuklar düzgün bir penise sahip olabilmek için dorsal dermal grefte ihtiyaç duyabilirler. Bu durumda nörovasküler yumağın greft yerleştirilmesine izin verebilmesi için yer değiştirmesi gerekebilir. Diğer taraftan bu sinir yumağının aşırı mobilizasyonundan da kaçınmak gerekir.

Sonuç olarak Mitrafanoprensiplerinin popularize edilmesi ile üretral rekonstrüksiyon sonrası başarılı olunamayan hastaların tedavisi geliştirilmiştir. Mitrafanof kanalı oluşturulması mesanesinin TAK ihtiyacı olan hastaların bunu kolay yapmasını sağlamaktadır. Mesane ekstrofili hastaların çoğu TAK'ı mitrafano içerisinden yapmayı üretra kateterizasyonu teknik olarak düzgün yapılabilse de üretradan yapmaya tercih ederler.

Epispadiasa Operatif Yaklaşım

Bu anomaliyi düzeltmek için birçok değişik cerrahi yaklaşım kullanılmaktadır. Cerrahi yaklaşımlarla ulaşılmak istenen özellikler: Düzgün bir penis ve üretra, kolay üretral kateterizasyon, normal erektil fonksiyon ve kozmetik olarak tatminkar penis. Bu özellikler hastalara işerken ayakta durabilme ve ilişkilerde kabul edilebilmeyi sağlar. Bir çok teknik belirtilse de özellikle iki yöntem diğerlerinden daha başarılı olması ve sekonder operasyonlarda kurtarma prosedürü olarak kullanılabilirliği nedeniyle öne çıkmaktadır.

Modifiye Cantwell-Ransley Tamiri

Cantwell ilk olarak yüzyılın başında epispadias tamiri için üretranın ventral hareketini tarif etmiştir. Ransley daha sonra bu tekniği başarı ile modifiye etmiştir. Halen bir çok cerrah tarafından sıkça kullanılmaktadır. Başlangıçta glans penise bir traksiyon sütürü konulur. Distal üretral plak üzerinde kalem ile reverse meatal advencement glanulplasti (MAGPİ) veya İPGAM prosedürünün insizyon krokisi çizilir. Bu üretral meatusu glansın üzerine yükseltir. Daha sonra deri insizyonu üretral plağın köşelerinden ve epispadik meatusun çevresinden yapılır. Bu plak korporal cisimlerden distalde glans penis seviyesine ve proksimalde prostatik üretraya kadar diseke edilir. Korporal cisimler daha sonra medial rotasyona izin vermesi için birbirindenayrılır. Üretra 6F veya 8F üretral kateter üzerinden tübülerize edilir. Korporal cisimler üretra üzerinde rotasyona uğratılır ve emilebilir sütür ile yeniden birleştirilir. Dirençl-

li kordileri düzeltmeye yardımcı olması için birleştirmeden önce kovernozotomiler açılabilir. Bunlar en geniş açısal noktadan yapılmalıdır. Eğer kavernozotomi açılacaksa nörovasküler yumak hasardan korunması için hareket ettirilmemelidir. Glans kanatları dorsal olarak üretra üzerinde tek tek emilebilir sütürlerle kapatılır. Pubis seviyesindeki Z plastiler ile penis tabanında dorsal retraktil skar oluşma şansı azaltılabilir.

Komplet Penil Disassembly Tekniği:

1989'dan beri epispadias tamiri için bu teknik kullanılmaktadır. Bu yöntem bir önceki teknikle karşılaştırıldığında bir çok avantajlar sunulmaktadır. Diseksiyon anatomik olarak mesane boynuna kadar uzanır. Bu prosedür mesane boynu rekonstrüksiyonu uygulanmasını da kolaylaştırır. Teknik epispadiasın tek olan anatomisine dayanır. Her bir hemi glansın kan desteği korporanın lateral yüzünde bulunan dorsal kompleksten gelir. Korpora ayrıldığından çapraz kan desteği yoktur ve her bir korpus kavernozumun primer sirkülasyonu santral arterden gelir. Benzer şekilde üretral plak ve spongioz cisiminde tek kan desteği vardır ve innervasyonununda proksimal uretradan alır. Bu nedenle korpus kavernozum hemiglanslarla birlikte birbirlerinden tamamen ayrılabilir ve spongiozum fonksiyonları zarar görmez. Bu disassemli anotomik rekonstrüksiyonun potansiyelini arttırır. Dorsal kompleksin korpus kavernozumlardan diseke edilmemesi önemlidir.

Mesane Boynu Rekonstrüksiyonu

Ekstrofik mesanenin fonksiyonel rekonstrüksiyonu amacıyla ilk kapama ve epispadias tamiri ile beraber yapılır. Jes 1970'de mesane boynu rekonstrüksiyonunu aşamalı yaklaşımın bir parçası olduğunu söylemiştir. Aşamalı yaklaşımda hasta tuvalet eğitimini alacağı yaşlarda (4-5 yaşlar) mesane boynu rekonstrüksiyonu operasyonu geçirir. Aşamalı tedaviyi savunan cerrahlar yeterli mesane kapasitesine ulaşmak isterler. Anestezi altındaveya ürodinamik incelemede 60 ml altındaki mesane kapasitesi başarı oranını düşürmektedir.

Mesane boynu rekonstrüksiyonu öncesi mesanenin yeterli kapasiteye ulaşması potansiyelini arttıracak faktörler şöyle sıralanabilir:

Üriner sistem enfeksiyonundan kaçınma Mesane boşalması tam değilse TAK ile komplet mesane boşaltılması

Epispadias tamiri

Mitchell tamiri:

Daha önce Leadbetter tekniği olarak tarienen tekniğin modifikasyonudur. Bu yöntem mesane çıkış tamiri gereken ekstrofili hastaların mesane boynu rekonstrüksiyonu için istemli işeme şansı tanıdığından kullanılmaktadır. Bu modifikasyonla anterior üretra transvers olarak yukarıya kadar insize edilir. Üretral insizyon tam tabakadır. Çapraz trigonal üreteral reimplantasyon sonrası üretera 8 veya 10F kateter üzerine tübülerize edilerek iki tabaka halinde kapatılır. Bu prosedür üretrayı etkili bir şekilde uzatır ve daraltır. Aynı zamanda fibrotik dokuyu eski mesane boynu seviyesine taşır ve yeni mesane boynundan uzaklaştırır. Kombine olarak mesane boynu sarılması veya sling yapılacaksa mesane boynu etrafına diseksiyon yapılabilir. Postoperatif

olarak idrar üreteral stent, suprapubik tüp ve üretral kateter kombinasyonundan akar. Üretral kateter operasyon sonrası 7-10 gün, üreteral stentler ise 10-14 gün kalır. Suprapubik tüp 3hf. sonra çekilir ve tüp çıkarılmadan önce klemplenerek miksiyon sonu rezidüel idrar volümü ölçülüp rezidüel idrar miktarı değerlendirilir. Herhengi bir mesane boynu rekonstrüksiyonu sonrasında yeterli mesane kapasitesi ve üriner kontinans için aylar geçmesi gerekebilir.

Çoğunlukla trigonal tübülerizasyon küçük mesane kapasitesi nedeniyle mesane augmentasyonu ile kombine edilmelidir. Mesane boynu tamirlerinin çoğu mesane kapasitesini azaltmaktadır çünkü kontinansı sağlamak için mesane kullanılmaktadır. Mesane genişletilmesinde kullanılanlar arasında istemli işeme kapasitesini en iyi şekilde mide kullanılarak yapılan augmentasyonlar sağlamıştır ancak bu çocuklarda hematüri dizüri sendromu riski mevcuttur. Diğer intestinal segmentler cerrahın tercihine göre kullanılabilir. Büyütme gerekirse üretral kateterizasyon zor olabileceğinden mesane kateterizasyonu için kateterize edilebilir bir stoma oluşturulabilir.

Young Dees Leadbetter Tekniği

Bu tekniği uygulayabilmek için yaklaşık 1- 1.5 cm genişliğinde ve 3-4 cm uzunluğunda mesane mukozası serbestleştirilir ve 8F - 10F kateter üzerinde tübülerize edilir. Demukozalize detrusör kas trianguler epleri mukozal tübün her iki tarafında da oluşturulduktan sonra mukozal tüp üzerine kapatılır. Bu yeni mesaneyi güçlendirir, fistül riskini azaltır ve çıkış direncini arttırır.

Sonuçlar

Mesane ekstrofili hastalarda mesane boynu rekonstrüksiyonunun YDL ve onun varyantları ile yapıldığı durumlarda idrar kontinansı oranının % 30-80 gibi başarılar bildirilmiştir. Birçok faktör bu sonuçları etkilemektedir. Daha önce geçirilen operasyonlar bunlardandır. Gerilimsiz anastamozlar yapmak için uygulanan pelvik osteotomiler, postoperatif hasta immobilazasyonu mesane kapama ve takip eden prosedürlerin şansını arttırmaktadır. Ertelenmiş mesane kapaması mesane genişletilmesine olan ihtiyacı arttırır. Bunun nedeni de istemli işeme şansını azaltan yetersiz mesane kapasitesidir.

Woodhouse ve Redgrave 13 hastalık bir serilerinde 8 hastadaki başarılı sonuçların hastaların hayatlarının 2. dekadında yine cerrahi ihtiyacı doğurduğunu bildirmişlerdir. Aşamalı olarak gelişen zayıf komplianslı, düşük kapasiteli mesanedir bu da üriner inkontinansa neden olur. Bu yüzden takip uzun süreli yapılmalıdır.

Androloji, Jinekoloji ve Fertilite

Ekstrofili hastaların üriner kontinansı ve fiziksel görüntüsü hastanın yaşı, seksüel fonksiyonları ileyakından ilgilidir. Cerrahi düzeltmeli olsun veya olmasın ekstrofili hastalarda klasik olarak libido mevcuttur. Erkek hastalarda erektil fonksiyon genellikle intaktır fakat bazı hastalarda değişik derecelerdeki kordiler ilişkileri güçleştirebilir.

Erkek ekstrofi hastalarında yoğun rekonstruktif prosedürler uygulanmış olsa bile ejekulasyon çoğu zaman vardır. Fertilite değişkendir. Seminal emisyon yavaş

olabilir ve orgazm sonrası saatlerce devam edebilir. Sperm kalitesi ve kantitesi genellikle bozulmuştur. Bu parsiyel obstrüksiyonu ve tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarına bağlı olabilir. Küçük bir erişkin erkek ekstrofi hasta grubunda TRUSG bulguları seminal vezikül/ejekulatuar kanalların prostat distal giriş bölgesinde anomali göstermiştir. Bu hastaların semen analizinde seminal sıvı Ph'sının anormal yüksekliği saptanmıştır. Buna rağmen bazı erkek hastalar fertildir ve baba olmak için yardımcı üreme tekniklerine ihtiyacı yoktur. Yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmelerle bozulmuş fertilitesi olan hastalar bile çocuk sahibi olabilmektedirler.

Ekstrofili kadın hastalarda fertilite bozulmamıştır fakat gebeliğin devam ettirilmesi oldukça zordur. Bu gebelikler uterin veya vajinal prolapsus, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, preterm doğum, malprezentasyon, hidronefroz gibi komplikasyonlarla seyreder. 1958 de literatürde yayınlanan bir derlemede 64 gebelikten 49 tanesi canlı doğumla sonuçlanmıştır (Clemson). Bu serinin komplikasyonları arasında 2 adet maternal ölüm vakası vardır. Daha sonra yapılan serilerde sonuçlar belirgin olarak daha iyidir. 32 gebelikten sadece birinde obstetrik komplikasyon gelişmiştir.

Pelvik taban desteğinin yetersiz oluşu ve simfizis pubis füzyonunun bozukluğu nedeni ile en sık görülen komplikasyon prolapsustur. Bu genellikle anterior kapatma olmaksızın pelvis diyaframının posterior insizyonu; pelvik çıkışın geniş olarak açılması ve destek oluşumların azalması ile uterin, mesane ve rektal prolaps ortaya çıkar. Bu yüzden normal doğuma izin verilmez ve sezeryan uygulanır.

Üriner inkontinans ve prolapsus gebelik sonrası da oluşabilir. Bu hastalarda prolapsusu düzeltmek için sakro-kolpopeksi uygulanabilmektedir. Histerektomi önerilmez çünkü uterus bu hastalarda pelvik tabanı destekleyen tek solid organdır.

Malignite Riski

Ekstrofik mesanenin malign transformasyon gösterme riski yüksektir. Tedavi edilmemiş hastalarda hayatın erken döneminde tedavi görmüş olanları göre risk daha fazladır ancak rekonstrüksiyon riski ortadan kaldırmaz. Justrabo ve ark.'ları tedavi edilmemiş ekstrofik hastaların mesane kanseri riskinin normal populasyona göre 235 kat fazla olduğunu tahmin etmişlerdir. Latent dönem ortalama olarak 40-50 yıl sürer. Kadınlar 2,5: 1 oranında daha fazla etkilenirler. Tümör gelişmesinin altında yatan mekanizma bilinmemektedir. Hipotezler kronik inamasyon üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu prekarsinojenik metaplastik cevabı indükleyebilmektedir. Bir grup mesane plağındaki ektopik glandüler dokunun daha sonra tümör gelişmesinin odağı olabileceğini savunmaktadırlar. İntestinal metaplazili hastalar ortalama 12 yıl takip edilmiş ve hiçbirinde mesanede adenokanser gelişmemiştir. Bu populasyondaki mesane tümörlerinin çoğu histopatolojik olarak adenokanserdir. Bazıları skuamöz ve transizyonel hücre komponentleri içerirler.

Üreterosigmoidostomi ve üriner diversiyon geçiren hastalar anastomoz bölgesinde adenokarsinom geliştirme riskine sahiptirler. Latent periyod 40-50 yıldır. Erkek/ka-

dın oranı 1:2,5 dir. Sigmoidoskopi ile rutin inceleme neredeyse zorunludur çünkü tümör oluşturma potansiyeli genel populasyona göre yüzlerce kat fazladır. İntestinal segmentler kullanılarak büyütme sistoplastisi geçiren hastalarda tümör gelişme riski bilinmemektedir fakat büyütülen segmentteki tümör gelişimi ile ilgili vaka raporları literatürde yayınlanmıştır. Teorik olarak bu hastaların doğal ekstrofik mesane plağı ve bu segmentlerde artmış malign dejenerasyon riskleri vardır ve rutin olarak takip edileceklerdir.

Mesane ekstrofili bütün hastalar hayatları boyunca kontrol altında olacaklardır. 1926'da ekstrofi mesane plağı malignitesinden ölüm oranı % 67'den yüksek bulunmuştur. Günümüzde modern endoskopik aletler ve yakın takiple bu oran belirgin olarak düşük olacaktır. Tedavi seçeneği üriner diversiyon ile radikal sistektomidir. Radyoterapi ve kemoterapi mesane adenokarsinom tedavisinde sınırlı rol oynarlar.

KAYNAKLAR

1. van der Horst HJ, de Wall LL. Hypospadias, all there is to know. Eur J Pediatr. 2017 Apr;176(4):435-441. doi: 10.1007/s00431-017-2864-5. Epub 2017 Feb 11. Erratum in: Eur J Pediatr. 2017 Oct;176(10):1443.
2. Chang J, Wang S, Zheng Z. Etiology of Hypospadias: A Comparative Review of Genetic Factors and Developmental Processes Between Human and Animal Models. Res Rep Urol. 2020 Dec 24;12:673-686.
3. Keays MA, Dave S. Current hypospadias management: Diagnosis, surgical management, and long-term patient-centred outcomes. Can Urol Assoc J. 2017 Jan-Feb;11(1-2Suppl1):S48-S53.
4. Abbas TO, Mahdi E, Hasan A, AlAnsari A, Pennisi CP. Current Status of Tissue Engineering in the Management of Severe Hypospadias. Front Pediatr. 2018 Jan 22;5:283.
5. Winberg H, Arnbjörnsson E, Anderberg M, Stenström P. Postoperative outcomes in distal hypospadias: a meta-analysis of the Mathieu and tubularized incised plate repair methods for development of urethrocutaneous fistula and urethral stricture. Pediatr Surg Int. 2019 Nov;35(11):1301-1308.
6. Moscardi PRM, Gosalbez R, Castellan MA. Management of High-Grade Penile Curvature Associated With Hypospadias in Children. Front Pediatr. 2017 Sep 4;5:189.
7. Mouriquand PD,Persad R,Sharma S. Hypospadias repair:current principles and procedures. Br J Urol 1995;76:9-22.
8. Barcat J. Current Concepts of Treatment. Boston: Little, Brown.1973.
9. Sheldon CA, Duckett JW. Hypospadias. Pediatr Clin North Am 1987;34:1259-72.
10. Sauvage P, Becmeur F, Geiss S, Fath C. Transverse mucozal preputial flap for repair of severe hypospadias and isolated chordee without hypospadias: A 350-case experience. J Pediatr Surg 1993;28:435-8.
11. Duckett JW. Hypospadias, In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein (eds):Camphell's Urology, vol 2.Philedelphia, WB Saunders,1998;2093-119
12. Duckett JW, Keating MA. Technical challenge of the megameatus intact prepuce hypospadias variant:the pyramid procedure. J Urol 1989;141:1407-9
13. Duckett JW, Baskin LS. Hypospadias. In: Gillwater JY,et al,eds.Adult and pediatrcic urology, ed 3.St. Louis:Mosby, 1996.
14. Cerasaro TS, Brock WA, Kaplan GW. Upper urinary tract anomalies associated with congenital hypospadias:is screenibg necessary? J Urol 1986;135:537-8.
15. Shima HC, Ikoma F, Terakawa T, et al. Developmental anomalies associated with hypospadias.J Urol 1979;122:619.
16. Baker LA, Grady RW. Exstrophy and epispadias In The KelalisKing-Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology, Editors; Docimo SG, Canning DA, Khoury AE, Fifth edition, Informa healtcare, 2007, 999- 1045.
17. Brock III J, O'Neil J Jr. Bladder exstrophy. In: O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL (eds). Pediatric Surgery, 5th edn. Philadelphia: Mosby Year Book, 1998: 1709-32
18. Brock III, WJ, DeMarco RT, O'Neill JA, Bladder exstrophy and cloacal exstrophy. In: Grosfeld JL, O'Neill JA, Fonkalsrud EW, Coran Arnold (eds) Pediatric Surgery, 6th edition, Philadelphia: Mosby Elsevier,2006, 1840-69.
19. Söylet Y. Ekstrofi-epispadias kompleksi. Danismend N, editör, Çocuk Cerrahisi Ders Kitabı, Istanbul, Istanbul Üniversitesi Yayını, 2009, 561-9
20. Anand S, Lotfollahzadeh S. Epispadias. 2021 May 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan

Posterior Üretral Valfler

Haluk ŞEN

89 Bölüm

Posterior üretral valfler, yenidoğan döneminde bulunan ve hayatı tehdit eden birkaç doğumsal üriner sistem anomalisinden biridir. Yakın tarihli sistematik bir derleme; valfli çocuklarda, kronik böbrek hastalığı (KBH) riskinin %32'ye ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH) riskinin %20'ye kadar çıkabileceğini göstermiştir (1). Posterior üretral valf (PUV) insidansı, 7.000-8.000 canlı doğumda bir tahmin edilmiştir (2).

PUV EMBRİYOLOJİSİ

PUV'un patogenezinde, ısrar eden tıkayıcı üretral membranların oluş mekanizması tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, gebeliğin 9. ve 14. haftalar arasında üretranın normal embriyolojik gelişiminde bozulma olarak değerlendirilmektedir. PUV literatürde yayınlanmış anatomik tanımlamalara dayanmaktadır ve aşağıdakileri içermektedir :

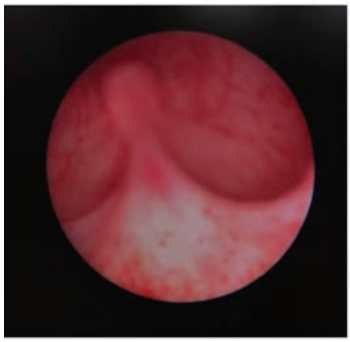
- Üretranın anormal kanalizasyonu ile persistan ürogenital membran.
- Üretrovaginal kıvrımların aşırı büyümesi.
- Wolff kanalının posterior üretra içine anormal entegrasyonu.

Normalde, Wolff kanalının insersiyonu; ürogenital sinüslere ve anorektal kanala, bölünmeden önceki dönemde kloakada meydana gelir. Daha sonra Wolff kanalı, orta prostatik üretranın verumontanumuna distal ve lateral olarak uzanan ince mukozal kıvrımlara (plicae colliculi) nüfuz eder. Bu önerilen mekanizmada, PUV'un, Wolff kanalının kloakaya anormal olarak anterior yerleşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (3).

SINIFLANDIRMA

Konjenital Obstrüktif Posterior Uretral Membran (COPUM) gibi yeni terimlerin sınıflandırmaya dahil edilme çalışmaları olmasına rağmen, en yaygın kullanılan sınıflama 1919'da Young tarafından PUV otopsi vaka serileri sonucu tariflenen sınıflandırmadır. Resim 1'de tip 1 valf görülmektedir.

Tip I: Obstrüktif tipteki mukozal membran proksimalde verumontanuma yapışık olup distalde ise membranöz üretraya ka-



Resim 1. Tip 1 Posterior üretral valf. (Gaziantep Üniversitesi Üroloji A.D arşivi)

dar uzanım gösterir. En sık görülen tip tir (%95).

Tip II: Mukozal katlantı, verumontanumdan süperiora, mesane boynuna kadar uzanır. Obstrüktif olmadığı kabul edilir.

Tip III: Posterior üretradaki transvers membranın ortasında çok küçük bir açıklık saptanır. Verumontanumla bir bağlantısı olmayıp distalinde lokalizedir. Prognoz diğer tiplere göre daha kötüdür (2).

KLİNİK

Gelişmiş ülkelerde PUV olgularının yaklaşık yarısı prenatal dönemde yapılan ultrasonografi (USG) ile tanı almaktadır (2). Yenidoğan hastalarda, genellikle idrar yolu semptomları, abdominal distansiyon ve akciğer hipoplazisine bağlı solunum sıkıntısı gibi ilişkili klinik bulgulara rastlanır.

PRENATAL DÖNEM

Prenatal yapılan USG'de, erkek fetusta; bilateral hidronefroz, dilate mesane ve posterior üretranın genişlemesi (anahtarı deliği işareti) PUV tanısı için anlamlıdır (4).

Ayrıca, normal olarak 3 mm'yi aşmayan mesane duvarında kalınlaşma olur. Valfin küçük boyutlarından dolayı sonografik olarak gösterilmesi mümkün değildir.

Ağır obstrüksiyon vakalarında, oligohidramnios mevcut olabilir. İdrar yolundaki tıkanıklık sebebiyle artan basınç, böbrekte forniks veya kaliks rüptürüne yol açarak üriner asite veya perinefrik bir ürinom gelişimine neden olabilir. Geniş bir mesane divertikülü veya patent urakus da gelişebilir. Diğer prenatal böbrek ultrasonografi bulguları; artmış böbrek ekojenitesi ve sıklıkla PUV ile ilişkili renal displaziyi düşündüren kortikal kistleri içerebilir (5).

PUV'a işaret eden prenatal ultrasonografi bulguları gebeliğin 24. haftasından önce tespit edilmişse, oligohidramnios ile birlikte ciddi bilateral hidronefroz mevcutsa veya böbrek displazisi ile uyumlu bulgular varsa, perinatal mortalite ve postnatal kronik böbrek hastalığı riski artar. İkinci trimesterde oligohidramnios mevcut olduğunda, perinatal mortalite %90 ila %95 arasında yüksek olabilir (3,6).

POSTNATAL DÖNEM

Prenatal olarak PUV saptanmayan hastalar, genellikle yenidoğan veya küçük bebeklik döneminde teşhis edilir. İdrar yolu enfeksiyonları bu hastaların yaklaşık yarısında ortaya çıkacaktır (2).

Bazı yenidoğanlar akciğer hipoplazisine bağlı solunum sıkıntısı ile başvururlar. Akciğer gelişiminin kanaliküler fazı (16-28. Hafta) için normal amniyotik sıvı seviyeleri gerekir ancak oligohidramnios nedeniyle, bu fetuslarda akciğer hipoplazisi gelişir. Oligohidramniosun bir nedeni de şiddetli

mesane çıkım tıkanıklığı olan fetuslarda, fetal üriner atılımın azalmasıdır. Yenidoğanlarda aşırı genişleyen mesane, işeme zorluğu veya kötü idrar akımı nedeniyle abdominal distansiyon görülebilir (7).

Biraz büyük çocuklar ise; idrar yolu enfeksiyonu, gece-gündüz idrar kaçırması, zayıf idrar akımı veya işenen idrar volümünün aşırı artması veya disfonksiyonel işeme semptomları ile başvurabilirler (8-11).

Pulmoner Hipoplazi: PUV'lu yenidoğanların karşılaştıkları en önemli klinik sorun, pulmoner hipoplazidir. Bu yenidoğanlar genellikle siyanotiktir ve doğumdan sonra solunum desteğine ihtiyaç duyarlar. Bu durum doğrudan oligohidramniosun sonucudur ve mortalitenin çoğundan sorumludur.

Renal Yetmezlik: Hidroüreteronefroza ve mesane distansiyonuna bağlı batında kitle palpe edilebilir. İntrauterin gelişme geriliği, büyümede yetersizlik, letarji, zayıf beslenme gibi semptomlar, ciddi sistemik hastalık belirtilerini gösterebilir. Böbreklerin etkilenmesine sebep olarak; intrauterin dönemde böbreğin reflü ile beraber displastik değişiklikleri (%13), üst üriner sistemde oluşan basınç artışı, sekonder darlıklar ve tubuler disfonksiyonlar gibi durumlar bildirilmiştir.

Assit: Neonatal dönem assitlerinin yaklaşık %40'ı üriner nedenlerden kaynaklanır. Üriner assitin PUV'lu hastalarda böbrekler için koruyucu bir mekanizma olduğu konusunda farklı raporlar bildirilmiştir (12).

Genel olarak ürolojik ve renal bulgular açısından 3 durum çok yaygındır. Bunlar;

1- Vezikoüreteral Reflü (VUR)
2- Mesane Disfonksiyonu
3- Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)

VUR'un bilateral olması, PUV'lu hastalarda kötü renal fonksiyon ve son dönem böbrek hastalığı için bir risk faktörü gibi görünmektedir.

Mesane çıkım obstrüksiyonu, mesane duvarının kas hipertrofisine ve kollajen depozisyonuna neden olur. Bu durumda VCUG'da divertikül ve trabekülasyon görülürken, USG'de mesane duvarının kalınlaşması şeklinde bulguya rastlanır. Mesanedeki bu değişiklikler kompliyansı olmayan ve inhibe edilmeyen mesane kontraksiyonları ile sonuçlanabilir. Ürodinamik çalışmada tipik olarak; kompliyansı azalmış, düşük kapasiteli ve yüksek dolum basınçlı mesane bulguları gösterilebilir.

PUV'lu hastalarda devam eden mesane disfonksiyonu, renal displazi veya enfeksiyona bağlı böbrek hasarından dolayı KBY yaygın bir durumdur. Bu hastaların yaklaşık %15-20'sinde son dönem böbrek hastalığı gelişir (13).

Diğer ürolojik bulgular: PUV' lu hastalarda bildirilen ilişkili ürolojik bulgular, kriptorşidizm ve inguinal herniyi içermektedir. PUV'lu 200 hastadan oluşan bir olgu serisinde, sırasıyla hastaların %16 ve 11'inde kriptorşidizm ve kasık fıtığı bildirilmiştir (14).

İlişkili anomaliler: PUV ile ilişkili ekstra idrar yolu anomalileri arasında trakeal hipoplazi, patent ductus arteriosus, total anormal damar drenajı, mitral stenoz,

Tablo 1. Posterior Üretral Valf ile ilişkili organ hasarları

Organ	Etki	Klinik durumlar
Akciğer	Pulmoner Hipoplazi	Yenidoğan dönemde fatal seyirli
Tıkayıcı Üropati	Geri dönüşümlü böbrek yetmezliği	Erken tedavi ile genellikle iyileşir, mesane disfonksiyonu ile tekrarlayabilir
Displazi	Geri dönüşümsüz böbrek yetmezliği	Kalıcı böbrek hasarı, yüksek tansiyon
Tübüler Hasar	Sodyum ve Su emilim bozukluğu	Yaşla birlikte artan Diabetes İnsipidus, poliüri
Prostatik Üretra	Dilatasyon, ejakülator kanal dilatasyonu	Ejakülator kanallara idrar reflüsü
Mesane boynu	Hipertrofi ve rijitide	Mesane çıkım tıkanıklığı
Mesane	Fibrozis, hiperkontraktilite, düşük kompliyans, miyojenik yetmezlik	Yaşal birlikte değişim gösterir. Valf mesanesi, VUR.
Üreterler	Kontraktilite bozukluğu, idrar transportunda problem, dilate ve tortioze üreter	Başlangıçta düzelmeye rağmen kalıcı hidroüreteronefroz

skolyoz, alt ekstremite deformasyonları ve imperfore anüs bulunmaktadır (13,15). PUV'lu hastalarla ilişkili organ hasarları Tablo 1'de gösterilmektedir.

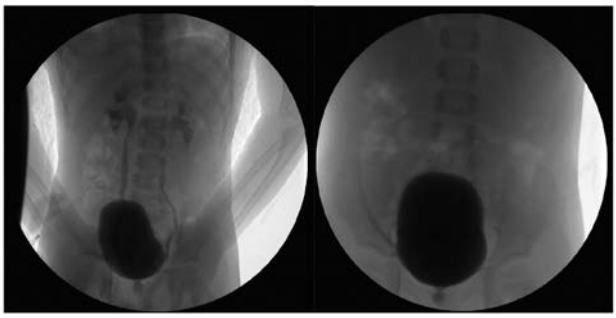
TANI

Üretra seviyesinin üzerindeki bir tıkanıklık, tüm idrar yolunu değişen derecelerde etkiler. Prostatik üretra dilatedir ve idrar reflüsü nedeniyle ejakülator kanalları genişleyebilir. Mesane boynu hipertrofik ve serttir. Hipertrofik mesanede bazen çoklu divertikül bulunur. Neredeyse tüm kapak hastalarında her iki üst üriner sistemde dilatasyon vardır. Bu, valfin kendisinden ve mesanedeki yüksek basınçtan veya hipertrofik mesane tarafından üreterovezikal bileşkenin tıkanmasından kaynaklanabilir. Sekonder reflü varsa, çoğu durumda etkilenen böbrek kötü çalışır.

VCUG: Postpartum dönemde yapılan VCUG ile PUV tanısı konulur. Özellikle işeme anında alınan grafilerde; dilate ve uzamış bir posterior üretranın varlığı PUV tanısı açısından anlamlıdır. Üretral kateterin bulunması, yanlışlıkla genişlemiş bir üretra izlenimi verdiğinden, katater çıkarılarak grafilerin alınması önerilir (Resim 2).

Posterior üretral valvlerin teşhisini destekleyen karakteristik bulgular; mesane duvarının kalınlaşması, trabekülasyon artışı ve divertikül olmasıdır. Patent urakus da görülebilir. Aynı zamanda VCUG tarafından saptanan tek taraflı veya bilateral vezikoüreteral reflüde görülür (13,16).

USG: Hidroüreteronefroz derecesini ölçmek, böbrek parankimal kalınlık ve renal kortikomedüller farklılaşmayı değerlendirmek için böbrek ve mesane ultrasonografisi de yapılır. Mesane duvarı kalınlaşması görünebilir ve bunun için mesane doluluğu gerekir çünkü en iyi bu şekilde değerlen-



Resim 2. VCUG ablasyon öncesi ve sonrası görünümler.

dirilir. Buna ek olarak, bir üretral kateter yerleştirirken zorluk varsa, kateterin doğru yerleşimini belgelemek için ultrasonografi mükemmel bir yöntemdir (5).

PUV'da tipik USG bulguları;

1. Bilateral Hidroüreteronefroz
2. Genişlemiş mesane
3. Kalınlaşmış mesane duvarı
4. Dilate posterior üretra
5. Renal ekojenitede artış

Radyonüklid İncelemeler; Böbrek parankim anormalliklerinin saptanması ve tıkanıklığın derecesinin değerlendirilmesi için kullanılır.

- Radyotracer 99mTc-dimerkaptosüksinik asit (DMSA) kullanan statik radyonüklid tarama, fokal böbrek parankimal anormalliklerinin saptanması ve iki böbrek arasındaki fonksiyon farklılıklarının değerlendirilmesi için en yararlı yöntemdir. İntravenöz enjeksiyonu takiben DMSA proksimal tübüler hücreler tarafından alınır, bu nedenle asgari miktarda idrarla atılır, tübülde %40-65'i birkaç saat boyunca birikir ve işleyen nefronların statik bir görüntüsünü sağlar.
- Dinamik radyonüklid taramaları, böbrek ekskretuar fonksiyonunu değerlendirir ve radyo traser olarak 99mTc-dietilentriamin pentasetik asit (DTPA) veya 99mTc-merkaptotriglisilglisin (MAG-3) tekniğini kullanır. İntravenöz olarak enjekte edilen radyoterapötik, nefronlar tarafından alınır ve primer olarak glomerüler filtrasyon ve proksimal tübül salınımı ile tubuler lümen içine ve daha sonra mesaneye atılır. Sonuç olarak, bu çalışmanın yararlılığı biraz normal serum kreatinine bağlıdır. MAG-3, böbreklerin daha iyi görüntülenmesi nedeniyle immatür glomerüler filtrasyona sahip yenidoğanlarda üriner sistem obstrüksiyonunun araştırılması için tercih edilen ajandır.

Furosemid ile birlikte MAG-3 radyonüklid taraması (diüretik renografi), hidronefrozlu bebeklerde idrar yolları tıkanıklığını teşhis etmek için kullanılır. Radyotracer'in böbrek pelvisinden drenaj süresini ölçer, total veya her iki böbrekteki renal ve boşaltım fonksiyonlarını değerlendirir (5).

Laboratuvar değerlendirilmesi:

Doğumdan hemen sonra yapılan laboratuvar değerlendirmesi, plasenta aracılığıyla annenin böbrek fonksiyonlarına katkı sağladığından yanıltıcı olabilir. Kreatinin ve BUN seviyeleri yanıltıcı bir şekilde düşük olabilir. Yenidoğanın doğru değerleri

için yaklaşık 48 saat sonra bakılması önerilmektedir. BUN, kreatinin ve elektrolit değerleri yaşamın ilk günlerinde günde iki defa plato seviyeleri görülene kadar bakılmalıdır. Serum sodyum, potasyum ve bikarbonat klinik takipte bakılması gereken tetkiklerdir (12).

TEDAVİ

Prenatal müdahale;

Posterior üretral valflerin prenatal olarak saptanabilmesi ve cerrahi ekipmanların teknolojik ilerlemelerine paralel olarak, PUV'un tedavi yönetimi, prenatal dönemdeki cerrahi müdahaleyi gündeme getirmiştir. İlk olarak vezikoamniyotik şant gündeme gelmiş ve bazı komplikasyonlar nedeniyle belirli merkezlerde denenmektedir (13,15).

Fetal idrar değerlendirmesi, ultrasonografi kılavuzluğunda kateter yerleştirilmesi ile mesaneden idrar örneği alınarak gerçekleştirilir. İlk drenajdaki idrar atılır ve mesanenin yeniden dolumundan sonra alınan idrar örneği analiz için gönderilir. İyi böbrek fonksiyonunu gösteren olumlu bir idrar örneği için kullanılan parametreler; idrar sodyumunun 100 mmol / L'nin altında, klorürün 90 mmol / L'nin altında, osmolalitenin 210 mOsm / L'nin altında ve beta-2 mikroglobülin'in 6 mg / L'nin altında olması şeklinde değerlendirilir. Bunların üstünde olan sonuçlar fetal renal fonksiyonlar açısından kötü prognozlu olarak kabul edilir (17,18).

Günümüzde PUV'lu bebeklerin büyük çoğunluğu, doğumdan kısa süre sonra yani postnatal dönemde tedavi edilmektedir (13,15).

Postnatal tedavi:

Posterior üretral valflerin teşhisi konulduktan sonra, doğum sonrası ilk tedavi, hastanın stabilizasyonu ve idrar yollarının drenajını içerir. Tıbbi tedavi; özellikle hiperkalemi gibi elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesini, solunum sıkıntısı ve eğer varsa ürosepsis tedavisini içerir (15).

Genellikle başlangıç tedavisinde; mesaneyi boşaltmak için balonlu bir Foley kateteri yerine yumuşak bir besleme tüpü kullanılır. Besleme tüpü, daha iyi bir drenaja olanak tanıyan daha büyük bir iç çapa sahiptir. Ayrıca foley kateterin şişirilmiş balonu, üreteral orifisleri tıkama riskine sahip olabilir. Genellikle üretral meatusun boyutuna bağlı olarak 3.5-5 Fr veya daha büyük bir besleme tüpü kullanılır. Genişlemiş olan posterior üretrada, üretral kateterin kıvrılması yaygın bir durumdur. Bu yüzden USG kateterin mesaneye doğru yerleştirilmesini belgelemek için kullanılabilir. Üretral kateter drenajı sağlanamıyorsa, sistoskopik değerlendirme için pediatrik bir üroloji ile acil konsültasyon gereklidir (15).

Sistoskopi ve Valf ablasyonu

Sistoskopi ile PUV'un doğrudan görülmesi, kesin tanı koydurucu bir işlemdir. Cerrahi teknik ve enstrümanlardaki gelişmelere ek olarak, sistoskopi sırasında primer ablasyon yapılması daha sonrası için mesane fonksiyonunu koruyabilir. Daha az invaziv bir prosedür olduğundan, PUV'un tercih edilen ilk cerrahi tedavisidir (4,7,14). Bu prosedürün yapılabilmesi, üretranın neonatal sistoskopunun geçişine izin vermesine bağlıdır. Bu işlemin zamanlaması ise yenidoğanın genel sağlık durumuna ve genel anestezi ile ilgili sorunlara bağlıdır (15,19).

Valf ablasyonundan sonra rezidü valf kalıntılarının tıkayıcı olmadığı gösterilmiştir. Postoperatif dönemde VCUG'un zamanlaması tartışmalıdır. Ancak genelde ablasyon işlemini takiben VCUG bir ay sonra tekrarlanır. VCUG yapılmasında amaç, sadece üretrayı görüntülemek değil aynı zamanda mesane ve reflü bakımından değerlendirilmesini içermelidir. Trabekülasyonda azalma, reflüde gerileme ve üretral çapta düzelme, tıkanıklığın açıldığına dair belirtiler olarak yorumlanır. Tıkanıklığın bir göstergesi olarak posterior üretranın anterior üretraya oranına bakılabilir. Valf ablasyonu sonrası 12. haftada 2.5-3 arası bir oran tedavinin başarısı açısından kabul edilebilir bir değerdir. Erken dönemde ablasyon, mesanenin fizyolojik olarak dolup boşalmasına olanak sağladığından, kompliyansın iyileşmesine ve mesane stabileşmesine katkı sağlamaktadır (20).

Vesikostomi;

Eğer, teknik nedenlerle veya bebeğin endoskopik olarak valf ablasyonu yapılamayacak kadar küçük olması nedeniyle geçici bir idrar drenajı yöntemi olarak kutanöz vezikostomi yapılabilir. Böylelikle üst üriner sistem basıncı azaltılmış olur ve bebeğin büyümesi ile endoskopik müdahale için zaman kazanılmış olunur. Vezikostomi ile düşük mesane basıncında, mesanenin normal döngüsel dolum veya boşaltımına olanak tanır. Vezikostomi daha çok valflerin güvenli görüntülenmesinin veya ablasyonunun mümkün olmadığı preterm olan bebeklerde yapılır (21).

Yüksek Diversiyonlar;

Proksimal diversiyonlar, günümüzde valf ablasyonu veya vezikostomiye rağmen üst üriner sistemin dekomprese olmadığı nadir durumlarda uygulanmaktadır. Uygun ve yeterli mesane drenajına rağmen üst üriner traktın tekrarlayan enfeksiyonları, üst üriner sistem dilatasyonunda artma ve renal fonksiyonlarda iyileşeme olmaması, yüksek diversiyon için uygun endikasyonlardır. Bunun için, Sobey Y üreterostomi, ring üreterostomi, distal üreterostomi ve proksimal loop üreterestomi yapılabilmektedir (21). PUV'lu yenidoğanlarda tanı, tedavi ve takip algoritması Avrupa Üroloji kılavuzunda Şekil 1'deki gibi verilmiştir.

VUR değerlendirilmesi:

PUV'lu hastaların tanı anında %50-70'ine VUR eşlik eder. PUV'da ki reflünün, mesane çıkım tıkanıklığına ikincil olduğu kabul edilir. İlk etapta tıkanıklığın giderilmesi ile VUR'un %20-32'sinde gerileme olur. Çoğu reflü bir kaç ay içinde kaybolur ancak bazı çocuklarda bu süre üç yılı bulabilir. Böbrek fonksiyonları başlangıçta iyiyse reflünün gerileme olasılığı yüksektir. Eğer üriner enfeksiyon ve yüksek dereceli reflü, klinik bir problem oluşturuyorsa; mesane drenajı ve mesane fonksiyonu gözden geçirilmelidir. Yüksek depolama basınçları ve yetersiz boşaltım, persistan reflünün olağan sebepleridir. VUR'a sahip PUV'lu hastalarda iyi tedavi edilmemiş bir valf, daha sonra yapılacak üreteral reimplantasyon cerrahisindeki başarısızlığın sebebi olacaktır. Valfin tedavisi ile ilgili şüphe kalmadığında hala persistan reflü mevcutsa; mesaneyi değerlendirmek için ürodinami gereklidir. Üreteroneosistomi genellikle mesane fonksiyonu iyi olan ancak enfeksiyonların kontrol edilemediği durumlar için sınırlıdır (12).

Hidronefrozun değerlendirilmesi:

PUV'lu hastaların tanı anında neredeyse tamamında (%96.5) şiddetli hidronefroz mevcuttur. Hidronefroz, VUR ile ilişkili veya ilişkisiz olabilir. Valfli hastalarda reflü gibi hidronefroz da, sekonder bir durumdur ve tıkanıklık giderildiğinde geriler (12).

Pop-Off Mekanizması:

Tek taraflı reflüsü olan valfli infantlarda, reflü olan ve olmayan böbrekler karşılaştırıldığında böbrek fonksiyonları hakkında belirgin değişiklikler tespit edilmiştir. Reflünün displastik ve hasarlı böbreklerle ilişkili olduğu görülmüş ve yüksek mesane içi basınçlarının reflü olan tarafa yansıtılarak, reflü olmayan böbreğin korunduğu ileri sürülmüştür. Bu koruma mekanizması reflü olan toplayıcı sistemin bir basınç pop-off valfi gibi görev yapmasına bağlanmıştır. Bununla beraber mesane divertikülü, ürinom ve üriner assitlerinde bir pop-off mekanizması olduğu kabul edilmektedir (12).

VALF MESANE SENDROMU

Genel olarak başarılı bir valf ablasyon tedavisi sonrası üst üriner sistemde bozulma ve inkontinansa yol açan intrensek mesane disfonksiyonunu ifade eden bir durumdur. Mesane çıkım tıkanıklığı oluştuğunda mesane aşırı çalışarak önündeki engeli aşmaya çalışır. Detrüsör hipertrofisi gelişerek mesanenin tamamen boşalmasını sağlamaya çalışır. Çocuğun büyümesi, artan idrar miktarı ve nefrojenik diabetes insipidusa bağlı olarak poliüri sebebiyle mesane hacmi artarak zamanla mesane tam boşalma fonksiyonunu gerçekleştiremeyecektir. Rezidü idrar miktarı artmaya başlar, detrüsör lifleri parsiyel veya komplet gerilir ve gen ekspresyonu kaskadını başlatır. Sonuçta fenotipik değişikler oluşarak mesanenin kontraktilitesi bozulur (22,23).

Valf mesane sendromunun takibinde; işeme sonrası rezidü idrarın monitorizasyonu, idrar akım hızı ve işeme basınçlarının takibi önemlidir. Temel tedavi prensipleri ise; saatli işeme, ikili işeme, antikolinerjikle ve/veya alfa blokörler ve myojenik hasar durumunda temiz aralıklı kateterizasyonu (TAK) içerir (12).

PUV'lu hastaların yarısında geç çocukluk dönemine kadar gün boyu süren inkontinans görülür. Ciddi ürodinamik anormallikler ablasyon sonrasında sürebilmektedir. Bu çocuklarda görülen inkontinansın bir çok sebebi olabileceği bildirilmiştir. Bunlar arasında; inhibe edilemeyen detrüsör kontraksiyonlarına ikincil aşırı aktif mesane, dolup taşma inkontinansı, myojenik yetmezlik, inkomplet ablasyona bağlı yüksek basınçlı mesane, detrüsör sfinkter dissinerjisi, tübüler hasarın yol açtığı konsantrasyon defekti sonucu poliüri ve fibrözise bağlı olarak gelişen kötü mesane kompliyansıdır. Eğer bu sebepler sonucunda mesane basıncı 35 cmH_2O'nun üstüne çıkarsa üreteral obstrüksiyonda kötüleşme olabilir. PUV'lu çocukların uzun dönem takiplerinde yaklaşık 1/3'ünün son dönem böbrek yetmezliğine gittiği bildirilmektedir (12).

Renal fonksiyonlar açısısından prognostik faktörler:

PUV'lu hastalarda böbrek fonksiyonları açısından dört temel prediktör mevcuttur.

Tablo 2. PUV'da böbrek fonksiyonları için prognostik faktörler.

İyi prognostik faktörler	*Kötü Prognostik faktörler*
- Başlangıç tedavisi sonrası serum kreatinin değerinin 0.8 mg/dL küçük olması - USG'de kortikomedüller ayrımın yapılabilmesi - 5 yaşına kadar gündüz kontinansın sağlanmış olması - Pop-Off mekanizmasının varlığı - Tanı anında diğer böbreğin normal olması - İlk VCUG'da relü olmaması	- Erken gestasyonel yaşta PUV tanısı ve oligohidroamniyoz - Bilateral VUR varlığı - Renal displazi göstergesi olan subkapsüler küçük kistlerin varlığı - 1 yaşın altında kreatininin 1.2 mg/dL'nin üstünde olması - Renal ekojenite artışı - Detrüsör sfinkter dissinerjisi - Kortikomedüller ayrımın kaybolması - Gündüz kontinansın sağlanamamış olması

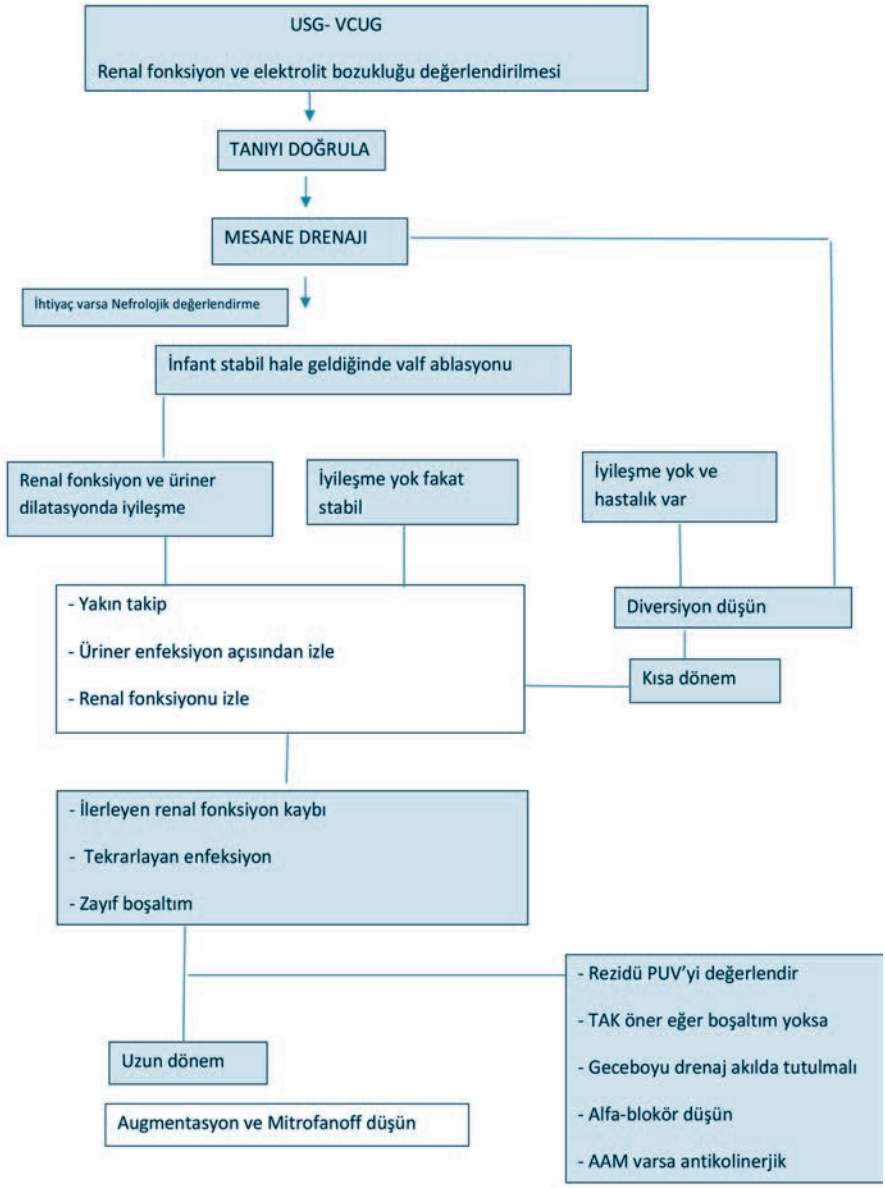
Bunlar; USG görünümü, tanı yaşı, serum biyokimyası ve reflü varlığıdır (20). İyi ve kötü prognostik faktörler Tablo 2'de özetlenmiştir.

VALF HASTALARINDA RENAL TRANSPLANTASYON

Obstrüktif üropati, son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir. Transplantasyon için başvuran çocukların %16.3'ünde görülür. Renal disfonksiyona neden olan durumun başında PUV gelmektedir. Bu çocukların %50'sinden fazlası yaşamları boyunca son dönem böbrek hastalığı riskiyle karşılaşacaklardır ve hayatlarının ilk dekatlarında diyaliz veya transplantasyon ihtiyacı duyacaklardır. Valfli hastaların hasarlı mesaneleri ise renal transplantasyon için olumsuz bir durumdur. Bu nedenle transplantasyon öncesi mesane rehabilitasyonu önemlidir (12). Tablo 3'de EAU Kavuzlarında PUV için öneriler ve Tablo 4 ise takip ve tedavi algoritması verilmektedir.

Tablo 3. EAU-2021 Pediatrik Üroloji Guideline önerileri

Öneriler	Kanıt seviyesi	Güç derecesi
PUV için başlangıçta USG ama VCUG ile tanıyı doğrula.	3	Güçlü
Split renal fonksiyon için DMSA veya MAG3 ile değerlendir. Serum kreatinin değeri prognostik belirteçtir.		Güçlü
Antenatal vesikoamniyotik şant renal sonuçları geliştirmek için önerilmemektedir.	1b	Zayıf
Çocuğun stabilizasyonu ve mesane drenajı sonrası endoskopik valf ablasyonu öner	3	Güçlü
Eğer çocuk üretral cerrahi için çok küçükse mesane drenajı için suprapubik diversiyon öner		Güçlü
Çocukta instabilite devam ediyor, mesane drenajı üst üriner trakt drenajı için yetersiz kalıyorsa yüksek üriner diversiyon öner		Güçlü
Tüm hastalarda yaşam boyu mesane ve renal fonksiyon monitorizasyonu	3	Güçlü



Şekil 2. Muhtemel PUV'li Yenidoğan Tanı Tedavi ve Takip Algoritması

KAYNAKLAR

1. Hennus, P.M., et al. A systematic review on the accuracy of diagnostic procedures for infravesical obstruction in boys. PLoS One, 2014. 9: e85474.
2. Thakkar D, Deshpande AV, Kennedy SE. Epidemiology and demography of recently diagnosed cases of posterior urethral valves. Pediatr Res 2014; 76:560.
3. Freedman AL, Johnson MP, Gonzalez R. Fetal therapy for obstructive uropathy: past, present.future? Pediatr Nephrol 2000; 14:167.
4. Chitrit Y, Bourdon M, Korb D, et al. Posterior urethral valves and vesicoureteral reflux: can prenatal ultrasonography distinguish between these two conditions in male fetuses? Prenat Diagn 2016; 36:831.
5. Nicholas Holmes, MD. Clinical presentation and diagnosis of posterior urethral valves. Up to Date series, Sep 21, 2016. www.uptodate.com
6. Hutton KA, Thomas DF, Arthur RJ, et al. Prenatally detected posterior urethral valves: is gestational age at detection a predictor of outcome? J Urol 1994; 152:698.
7. Macpherson RI, Leithiser RE, Gordon L, Turner WR. Posterior urethral valves: an update and review. Radiographics 1986; 6:753.
8. Ghanem MA, Wolffenbuttel KP, De Vylder A, Nijman RJ. Long-term bladder dysfunction and renal function in boys with posterior urethral valves based on urodynamic findings. J Urol 2004; 171:2409.
9. Bomalaski MD, Anema JG, Coplen DE, et al. Delayed presentation of posterior urethral valves: a not so benign condition. J Urol 1999; 162:2130.
10. Ziylan O, Oktar T, Ander H, et al. The impact of late presentation of posterior urethral valves on bladder and renal function. J Urol 2006; 175:1894.
11. Engel DL, Pope JC 4th, Adams MC, et al. Risk factors associated with chronic kidney disease in patients with posterior urethral valves without prenatal hydronephrosis. J Urol 2011; 185:2502.
12. Anthony J. Casale. Posterior urethral valves. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds). Campbell's Urology. 10th ed. Çeviri editörü: Yaman O. Türkçe Baskı bölüm çeviri Karalar M, Keleş İ. Güneş Kitabevi, Ankara. 2014.p3386-3410.
13. DeFoor W, Clark C, Jackson E, et al. Risk factors for end stage renal disease in children with posterior urethral valves. J Urol 2008; 180:1705.
14. Heikkilä J, Taskinen S, Toppari J, Rintala R. Posterior urethral valves are often associated with cryptorchidism and inguinal hernias. J Urol 2008; 180:715.
15. Sarhan O, Zaccaria I, Macher MA, et al. Long-term outcome of prenatally detected posterior urethral valves: single center study of 65 cases managed by primary valve ablation. J Urol 2008; 179:307.
16. Bomalaski MD, Anema JG, Coplen DE, et al. Delayed presentation of posterior urethral valves: a not so benign condition. J Urol 1999; 162:2130.
17. Nicolaides KH, Cheng HH, Snijders RJ, Moniz CF. Fetal urine biochemistry in the assessment of obstructive uropathy. Am J Obstet Gynecol 1992; 166:932.
18. Qureshi F, Jacques SM, Seifman B, et al. In utero fetal urine analysis and renal histology correlate with the outcome in fetal obstructive uropathies. Fetal Diagn Ther 1996; 11:306.
19. Smith GH, Canning DA, Schulman SL, et al. The long-term outcome of posterior urethral valves treated with primary valve ablation and observation. J Urol 1996; 155:1730.
20. Elder JS and Shapiro E. Posterior urethral valves. In: HolcombGW, Murphy JP, Ostlie DJ (eds). Ashcraft's Pediatric Surgery. 6th ed. W. Saunders;2014.p.762-772.)
21. Tekgül S, Dogan HS, Kocvara R, Nijman JM, Radmary C, Stein R, Silay MS, Undre S, Quaedackers J. Posterior urethral valves. EAU Guidelines on Paediatric Urology, 2017.
22. Kirsch AJ, Macarak EJ, Chaqour B, Quinn T, Zderic S, Flake A et al. Molecular response of the bladder to obstruction. Adv Exp Med Biol. 2003;539 (PtA):195-216.
23. Shukla AR, Nguyen T, Zheng Y, Zderic SA, DiSanto M, Wein AJ et al. Over expression of smooth muscle specific caldesmon by transfection and intermittent agonist induced contraction alters cellular morphology and restores differentiated smooth muscle phenotype. J Urol 2004;171:1949-54.

Pediatrik Üroloji-Megaüreter ve Üreterosel

Numan BAYDİLLİ, Deniz DEMİRCİ

90 Bölüm

MEGAÜRETER

Megaüreter ilk defa 1923 yılında Caulk tarafından tanımlanmış olup, dilate olan üreter için kullanılan bir terimdir. Tanım en basit anlamda üreter çapının geniş olmasını ifade etmektedir. Etiyolojide başlıca vezikoüreteral reflü (VUR), obstrüksiyon, böbreğin konsantrasyon defekti sonucu oluşan yüksek idrar volümü ve üreteral kasların gelişim bozukluğu gibi nedenler karşımıza çıkabilir. Ayrıca bakteriyel enfeksiyonlar sonucu ortaya çıkan toksinler, üreterdeki dilatasyon derecesini arttırabildiği gibi, normal bir üreteri bile üreteral kas hücrelerinde yaptığı paralizi sonucu dilate hale getirebilir. Megaüreter tanımı aslında bir olayın sonucudur ve etiyolojiyi net olarak ortaya koymada yetersiz kalmaktadır.

Normal üreter çapı 5 mm' den küçüktür. Megaüreter tanımı sıklıkla çapı 7-8 mm' den büyük olan üreterler için kullanılmaktadır. Görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile megaüreterlerin oldukça iyi olarak ortaya konması, megaüreterin yönetimi açısından oldukça önemlidir. ***Dilatasyonun varlığı her zaman bir obstrüksiyonu işaret etmediği gibi hangi olguların cerrahi, hangi olguların konservatif olarak tedavi edileceği de ancak multidisipliner bir anlayışla ortaya konulabilir.***

Üriner sistem obstrüksiyonu ile değerlendirilen çocukların %23'ünde megaüreter karşımıza çıkmaktadır. Megaüreter erkeklerde dört kat daha fazladır ve genellikle sol taraftadır. Olguların %25'inde bilateral olarak gözlenirken, % 10-15 oranında karşı böbreğin yokluğu veya displazisi ile karşımıza çıkabilir. Şu ana kadar net bir şekilde ortaya konmuş genetik bir paterni yoktur. Üreterovezikal bileşke obstrüksiyonuna sekonder gelişen bazı megaüreter olgularının, yaşamın ileri dönemlerinde üreteropelvik bileşke darlığı ile karşılaşabilecekleri üzerinde de durulmaktadır. Megaüreter olgularının çoğunluğu ilk olarak antenatal dönemde yapılan ultrasonografi sonrası karşımıza çıkmakta ve doğumdan

sonra tanı almaktadır. Fakat bazı olgular çocukluk çağında karşımıza çıkmakta ve karın ağrısı, hematüri, dizüri gibi klinik belirtilerle kendini gösterebilmektedir. Bazı olgular da yaşamın ileri yıllarında tesadüfen yapılan bir görüntüleme ile hiçbir klinik belirti vermeden ve renal yetmezlik oluşturmadan ortaya çıkmaktadır.

1. SINIFLAMA

Megaüreter için 1977 yılında Smith tarafından yapılan sınıflama, daha sonra ***primer*** (üreterdeki instrinsek lezyona bağlı) ve ***sekonder*** (başka yerdeki patolojiye üreterin verdiği reaksiyon) sebepler eklenerek modifiye edilmiştir. En son hali 1980 yılında ortaya konulan ve en sık kullanılan "***King***" sınıflamasıdır. Bu sınıflama da üriner sistemdeki dilatasyon, intravenöz piyelografi ve işeme sistoüretrografisi (VSUG) ile değerlendirilmekte ve megaüreter dört alt guruba ayrılmaktadır. Bunlar;

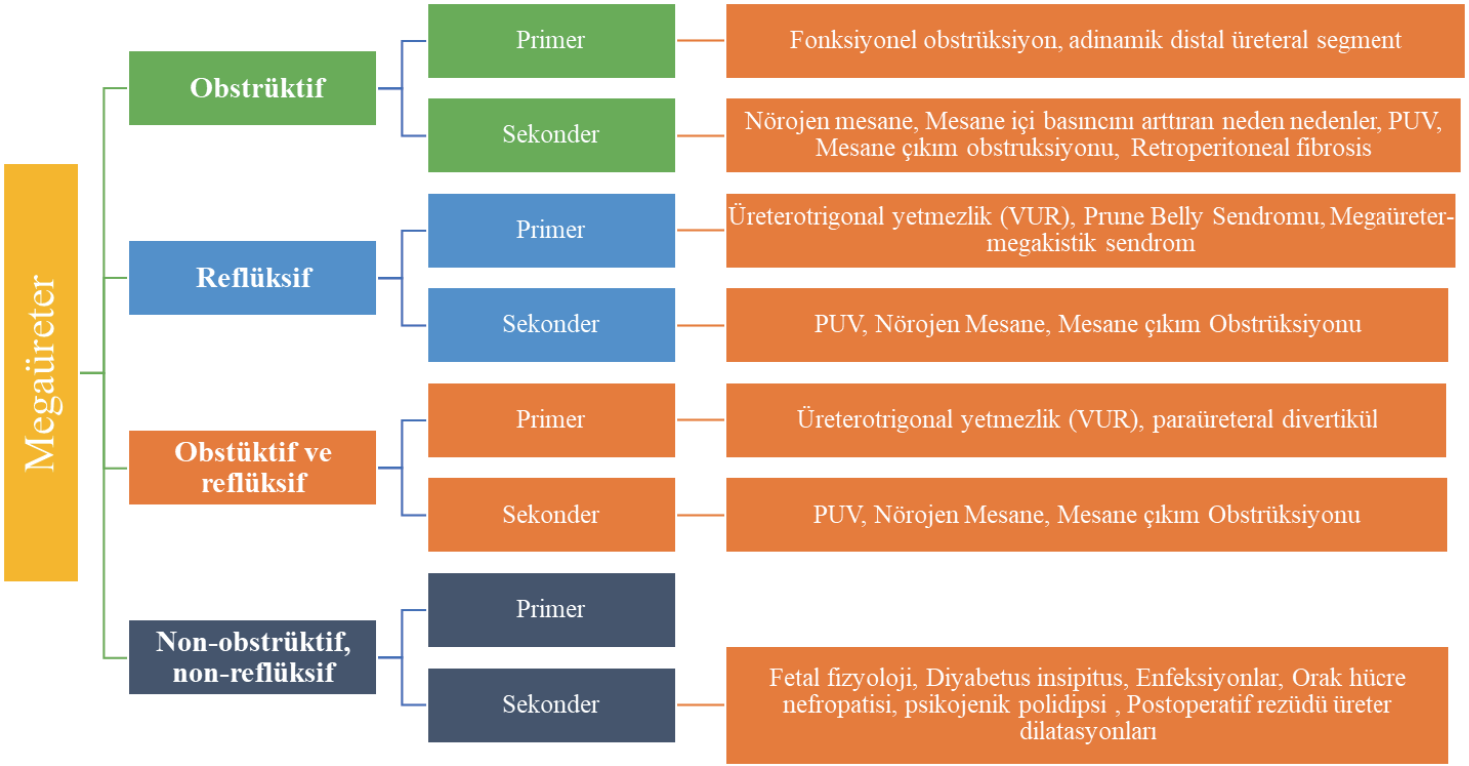
A. ***Obstrüksif megaüreter***
B. ***Reflüksif megaüreter***
C. ***Obstrüksif ve reflüksif megaüreter***
D. ***Non obstrüksif-nonreflüksif megaüreter'*** dir.

Bu sayılan guruplar kendi içerisinde ***primer ve sekonder*** olmak üzere tekrar ikiye ayrılmaktadır (Şekil 1). Bu pratik sınıflandırma hem teşhis hem de tedavide önemlidir. Çünkü, sekonder sebepler her zaman araştırılmalıdır ve problemin bir sonucu olan üreter dilatasyonunun tedavisinden ziyade, spesifik nedenin çözümü daha akılcı olacaktır. ***Tedavinin temel ve en önemli amacı renal hasarı önlemektir.***

2. ÜRETER ANATOMİSİ VE MEGAÜRETERİN PATOFİZYOLOJİSİ

Patofizyolojiye geçmeden önce kısaca üreter anatomisinden ve megaüreterin hidrodinamisinden bahsetmek konuyu daha iyi anlamamızı sağlar. Üreter kabaca üç kısımdan oluşmaktadır. Bunlar; üreteropelvik bileşke, orta kısım ve üreterovezikal bileşkedir. Üreter üç tabakadan oluşmaktadır ve dıştan içe doğru; adventisya, muskülaris ve mukoza olarak adlandırılır. Adventisya kas tabakasının dışında yer alır, zengin uzunlamasına seyreden kolajen liflerden oluşmuştur ve peristaltik aktivitenin ilerlemesine izin verir. Müskülaris tabakası 3 katlı düz kas hücrelerinden oluşur. Bu kaslar içte longitüdinal, ortada sirküler ve dışta tekrar longitüdinal olarak sıralanmıştır. Mukoza, lamina propria üzerinde konumlanmış tek katlı değişici epitelden oluşmuştur. Üreter retroperiton içinde gevşek bir kılıf ile çevrilidir. Tümöral bir oluşum veya enflamasyon ile karşılaşıldığı zaman, bu kılıf adventisya için koruyucu bir tabaka olarak görev alır. Üreteral kılıf ve adventisya, proksimalde renal pelvis ile devam eder. Distalde ise Waldeyer kılıfınının yapısında yer alır ve derin trigonun bir kısmı olarak mesane duvarına katılır.

Üreterin temel görevi idrarın böbrekten mesaneye transportudur. Bu süreç distansiyon, kasılma ve sinirsel iletimin karmaşık ilişkisi neticesinde oluşmaktadır. Üreter lümenindeki her 1 mm' lik genişleme, üreterdeki akımı 10 kat arttırmaktadır. ***Dilatasyon sayesinde üreter daha fazla idrar kapasitesine sahip olabilmekte ve bu şe-***



Şekil 1. Megaüreterde King Sınıflaması

kilde içindeki basıncı daha düşük tutarak böbreğin yüksek basınçtan olumsuz etkilenmesini engellemektedir. Eğer bir enfeksiyon olayın içinde değilse, üreter dilate olsa da lümenindeki kas bütünlüğünün yeterli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat peristaltizm sırasında üreter lümeni tam olarak kapanmaz ise içerisindeki idrarı bolus şekilde ileri itemez bu nedenle geriye doğru reflü meydana gelebilir. Vezikoüreteral reflü nedeniyle renal pelvise iletilen mesane içi basıncı aslında üreter dilatasyonunun derecesinden bağımsızdır. Fakat dilate reflüksif bir üreter varlığı, mesane içindeki basıncın böbrek üzerinde oluşturduğu zararlı etkiyi daha da arttırabilir. Çünkü üreterde ki akım yavaşladığı zaman, olası bir bakteriyel enfeksiyonda idrarın yıkama fenomeni ortadan kalkacak ve bakterinin daha hızlı çoğalacağı bir ortam oluşacaktır.

3. MEGAÜRETER TİPLERİ

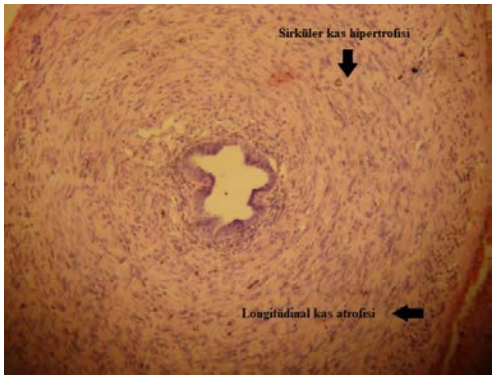
3.1. Obstrüktif Megaüreter

3.1.1. Primer obstrüktif megaüreter

Üreterin gelişim kusurundan kaynaklanan bir durumdur. ***Fetus ve yenidoğanda hidronefrozun en yaygın ikinci sebebidir.*** Peristaltizmin olmadığı adinamik bir üterovezikal segmentten dolayı, üreteral akımın fonksiyonel olarak engellendiği düşünülmektedir. Caulk ve Swenson obstrükte megaüreterin Hirschsprung hastalığında görülen megakolon ile benzer olduğunu öne sürmüşlerdir. Distal üreterin histolojik incelemelerinde, dominant olarak tip 1 kolajen olmak üzere, tip 3 kolajenin de artmış olduğu gösterilmiştir. Fibrozis, hücreler arası iletimin bozulmasına, üreterde aritmiye ve obstrüksiyona neden olmaktadır. Ayrıca peristaltizmin yayılmasında önemli rolü olan ***longitüdinal kas tabakasının atrofisi*** ve üreteral tıkanmaya neden olan ***sirküler kas hipertrofisi*** de histolojik çalışmalarda gösterilmiştir (Resim 1).

Endoskopik olarak üreter orifisi trigonda normal yerinde ve normal görüntüsünde olabilir. ***Retrograd olarak ilerletilen bir kateterin adinamik distal üreter kısmını rahatlıkla geçebildiği gözlemlenebilir. Bu durum aslında obstrüksiyonun mekanik olmadığını, fonksiyonel bir obstrüksiyon olduğunu göstermektedir.***

Bazı çalışmalar obstrükte megaüreterin üreterovezikal bileşkede yer alan üreter kısmının anormal asetilkolin esteraz aktivitesi, nörepinefrine tonik cevap ve hücre içi kalsiyum artışına sekonder oluştuğu üzerinde durmaktadır. Bazı çalışmalarda da distal üreterdeki segmental hipoplazinin bu alanda artmış transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-β) aktivitesine bağlı ol-



Resim 1. Primer obstrüktif megaüreterde distal ureteral segmentin mikroskobik görünümü. Adinamik segmentteki longitüdinal kas atrofisi ve sirküler kas hipertrofisi siyah ok ile gösterilmiştir.

duğunu bildirmiştir. TGF- β aktivitesi, obstrükte megaüreterli tedavi edilmiş 2 yaşından küçük çocuklarda yüksek bulunmuş, fakat tedavi edilen non-obstrükte megaüreterli 2 yaşından büyük çocuklarda yüksek bulunmamıştır. Bu durum obstrükte megaüreterdeki spontan iyileşmenin yaşamın ilk iki yılında TGF- β azalması ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır.

3.1.2 Sekonder obstrüktif megaüreter

Herhangi bir nedenin sonucu olarak ortaya çıkan ***artan mesane içi basıncı*** sekonder obstrüktif megaüretere neden olabilir. En yaygın nedenler arasında mesane içi basıncının 40 cm H_2O'yu geçtiği ***nörojenik mesane*** yer almaktadır. Mesane içi basıncını ciddi derece artıran nörojenik olmayan işeme bozuklukları da (Hinmann sendromu, detüsör sfinkter dissinerjisi vs.) sekonder sebepler arasında sayılabilir. ***Posterior üretral valv (PUV)*** gibi alt üriner sistem obstruksiyonu yapabilecek sebepler, ***distal üretral obstruksiyona neden olan üreterosel, ektopik üreter, mesane divertikülü, periüreteral fibrozis ve retroperitoneal bir kitlenin dıştan basısı*** veya aberran bir damar sayılabilecek diğer sekonder sebepler arasındandır.

3.2 Reflüksif megaüreter

Mesane dolumu ve işeme sırasında reflünün neden olduğu üreter dilatasyonudur. Üreterin ***primer*** yapısından kaynaklanabileceği gibi, VUR'a neden olabilecek ***sekonder*** nedenler (PUV, nörojenik mesane, mesane içi basıncı attıran klinik durumlar) sonucu da oluşabilir. ***Megaüreter-megakistik sendromu***, primer vezikoüreteral reflünün en ağır formunu oluşturur. Bu masif reflüden dolayı idrarın üreterler ve mesane arasında ileri geri gitmesi, mesanenin etkin boşalmasını önler. Bu durum, primer reflüksif megaüretere örnek teşkil edecek dramatik bir klinik durumdur.

Üreterin intravezikal ve submukozal kısmı kısadır. Periüreteral divertikül gibi üreterovezikal bileşkenin yapısal anomalileri de eşlik edebilir. Endoskopik görünümünde orifis lateralize olarak konumlanmıştır. Histolojik incelemelerde obstrükte megaüreter ile benzer şekilde kolajen birikimi fazladır, fakat farklı olarak tip 1 kolajen değil de tip 3 kolajen artışı daha fazladır. Tip 3 kolajenin tip 1'e göre üreter esnekliğini daha çok azalttığı bilinmektedir. ***Reflüksif megaüreter, Prune Belly sendromu'nun karakteristik bir parçası olarak da karşımıza çıkabilir.***

3.3 Obstrüktif ve reflüksif megaüreter

Obstrüksiyon ve reflü birlikteliği ilk defa Weiss ve Lytton tarafından bildirilmiştir. Yaptıkları çalışmada ciddi derecede reflüsü olan 52 infantın 9'unda bu tip megaüreter olduğunu bildirmişlerdir. Reflüksif üreterlerin %2'sinde değişen derecelerde obstrüksiyon olmaktadır. Bu, adinamik bir distal segmentten reflüye izin veren yetersiz bir vezikoüreteral bileşke varlığında meydana gelir. Reflü olan distal üreterde kas hücreleri o kadar azdır ki, peristaltik dalga ileri iletilemez ve bir obstrüksiyon tablosu oluşabilir. İşeme sistoüretrografisinde kontrastla dolan reflülü üreterin geç boşalması ve hatta distal kısmının keskin bir şekilde kesilmesi bunu göstermektedir. Ayrıca

üreterin ektopik olarak mesane boynuna açıldığı durumlarda mesane dolumu sırasında kapalı mesane boynu nedeni ile obstrüksiyon olması ve işeme sırasında açılan mesane boynu nedeni ile reflü oluşması ile karakterize olabilir.

Sekonder nedenler daha çok mesane ve üretra anomalilerine bağlı gelişmektedir. ***Posterior üretral valv en iyi örneğidir.***

3.4 Non-reflüksif, non-obstrüktif megaüreter

Yenidoğan ve prenatal dönemde tespit edilen üreter dilatasyonlarının çoğu bu gruptadır***. Fetüsün artmış idrar çıkışına sekonder olarak gelişen üreter dilatasyonudur.*** Bu megaüreter tipini diğerlerinden, görüntüleme ve radyonükleid yöntemler kullanarak iyi ayırt etmek gerekir. Çoğu zaman cerrahi bir girişim gerektirmez. Kendiliğinden düzelme eğilimindedir. ***Ürosepsis sırasında karşılaşılan geçici üreter dilatasyonu, sekonder sebepler arasında sayılabilir***. Bakteriyel toksinlerin kas hücrelerinde paralizi yapması sonucu, üreterde geçici atoni hali yaşanır. Antibakteriyel tedavi sonrası düzelme beklenir. Fakat kronik olarak düşük dereceli bakteriüri, üreteral kaslarda geri dönüşümsüz hasara neden olabilir. ***Lityum toksisitesi, diyabetus insipitus, diyabetus mellitus, orak hücre nefropatisi veya psikojenik polidipsi*** gibi idrar miktarının arttığı durumlarda bu tip megaüreter olguları görülebilir.

4. TANI

Prenatal ***ultrasonun*** yaygın kullanımı ile aslında günümüzde olguların büyük çoğunluğu teşhis edilmektedir. Yaşamın ilerleyen dönemlerinde teşhis edilen olgular sıklıkla üriner sistem enfeksiyonları, hematüri ve karın ağrısı ile karşımıza çıkmaktadır. Prenatal veya doğumdan sonra teşhis edilen megaüreter olgularında ***ilk ürolojik değerlendirme böbrek ve mesane ultrasonografisi olmalıdır.*** Ultrasonografi hem mesane dolu iken hem de boş olmak üzere iki kere yapılmalıdır. Basit, güvenli ve ağrısız olan ultrasonografi tetkiki; böbrek boyutu, parankim kalınlığı, ekojenite, böbrek pelvis ve üreter dilatasyonu, mesane duvar kalınlığı ve üretra açıklığı gibi çok önemli bilgileri bize vermektedir. Fakat ultrasonografi böbrek fonksiyonları ve üriner drenajı hakkında yeterli bilgi veremez. ***Eğer renal pelvis veya üreteral dilatasyon, ultrasonografi ile ortaya konmuş ise reflü varlığını değerlendirmek için voiding sistoüretrografi (VSUG) çekilmelidir.*** Bu şekilde mesane ve üretra hakkında tamamlayıcı bir anatomik değerlendirme yapılmış olur***. VSUG reflüyü göstermesi yanında posterior üretral valv, nörojen mesane, paraüreteral divertikül gibi sekonder megaüreter oluşturabilecek nedenleri saptamada da oldukça faydalıdır.***

Renal fonksiyonları değerlendirmede ***DMSA*** (Tc-99m dimerkaptosüksinik asit) ayrıca obstrüktif nefropatiyi değerlendirmede ***DTPA*** (Dietilen Triamin Penta Asetik asit) ve ***MAG-3*** (Merkapto Asetil Triglisin) en yaygın kullanılan tanı araçlarıdır. DMSA mükemmel bir renal kortikal görüntüleme ajanıdır. Renal skar oluşumlarını değerlendirmede en önemli görüntüleme tetkikidir. DTPA glomerülden serbestçe geçer fakat ne sekrete edilir ne de reabsorbe edilir. MAG-3 ise glomerülden serbestçe geçer ve aynı

zamanda renal tübüllerden sekrete edilir. DTPA ve MAG-3 böbreğin dinamik görüntülenmesinde faydalı bilgiler sunar. MAG-3 infantlarda gelişimini tam olarak tamamlayamamış zayıf fonksiyon gösteren böbrekler için daha kullanışlı iken; DTPA, 3 ayının doldurmuş infantlarda daha faydalı bilgiler verir. Maalesef diüretik renografi sonucu, birçok parametreden etkilenebilmektedir ve bunlardan çoğu işlemi yapan kişi bağımlıdır. Bu değişkenlerden bazıları; verilen maddenin dozu, diüretik uygulanma zamanı, hastanın hidrasyon durumu ve çalışma alanının belirlenmesidir. ***Karşılaşılan ve klinisyeni yanlış yönlendiren yanlış pozitif sonuçlardan biri 3 aydan küçük çocuklarda yapılan diüretik renografilerdir.*** Çünkü yenidoğanların renal tübülleri diüretiğe yavaş tepki gösterir ve bu çocuklar düşük glomerüler filtrasyon hızına sahiptirler. ***Diğer yanlış pozitif sonuç oluşturan durum ise dehidratasyondur.*** Diğer bir değişle tek bir böbreğin glomerüler filtrasyon hızının dakikada 15ml'den az olmasıdır. Bu nedenle uygun bir çekim için 10-15 ml/kg kristaloid işlem öncesi verilmeli, glomerüler filtrasyon maksimuma ulaştığında 1 mg/kg furosemid yapılmalı ve işlem sırasında çocuk üriner kateterli olmalıdır. İşlemin zorluğu kadar yorumlaması da kolay değildir. Çoğu ürolog, $t_{1/2}$ değerine daha aşinadır. Değerin 10 dk' dan küçük olmasını normal, 10-20 dk olmasını şüpheli, 20 dakikadan uzun olması ise obstrüksiyon lehine değerlendirilir. ***Fakat megaüreter olduğu takdirde dilate toplayıcı sistemin kapasitesi daha fazladır ve radyonükleid maddenin drenajı gerçek bir obstrüksiyon olmasa bile gecikecektir. Bu göz önünde bulundurulmalıdır.***

İntravenöz pyelografi (IVP) yenidoğan döneminde böbrek immatüritesi, X ışını maruziyeti ve barsak gazlarının optimum görüntü sağlamasını engellemesi nedeni ile pek tercih kaynağı değildir. Bununla beraber bazı yaşı büyük ve renal fonksiyonları yeterli seçilmiş olgularda tercih edilebilir.

Magnetik rezonans ürografi, renal sintigrafi kadar obstrüksiyonu değerlendirmede efektiftir. Radyasyon maruziyeti olmaması ve kullanılan kontrast maddenin toksisitesinin az olması avantajları olarak sayılabilir. Ayrıca böbrek anatomisi hakkında da detaylı bilgi vermektedir. Yeni doğan ve çocuk yaş gurubunda anestezi gerektirmesi dezavantajıdır.

5. TEDAVİ

Megaüreter tedavisi zor değildir fakat obstrükte megaüreteri non-obstrüktif non reflüksif tiplerinden iyi ayırt etmek gerekir. Olası obstrükte megaüreter olgularında cerrahi girişim kararı vermek kolay değildir. Olgu gerçekten de açıkça obstrüksiyon ile uyumlu olsa da cerrahi girişim endişe verici ve komplikasyon oranı yüksektir. Böbrek fonksiyonları önemli oranda etkilenmediği ve üriner sistem enfeksiyonları ciddi bir sorun olmadığı takdirde cerrahi ***yapılmaması*** temel ilke olmalıdır. Bunun yerine ***mutlaka antibiyotik süpresyonu*** ile ***yakın takip*** yapılmalıdır. Cerrahi tedavi genellikle durum kötüleşiyorsa ve 1-2 yaş arasında yapılmalıdır.

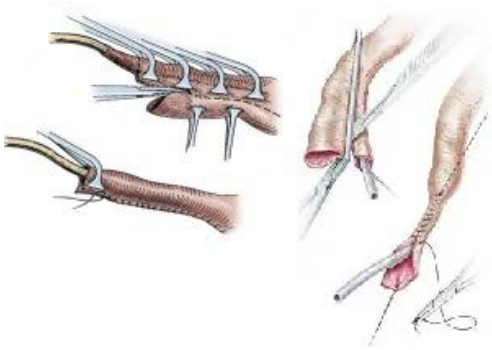
Reflüksif megaüreterde eğer neden primer reflü ise, tedavi bildiğimiz standart reflü tedavisidir. ***Yüksek dereceli reflü ve ciddi dilatasyon olsa bile, yaşamın ilk yılların-***

da antibiyotik profilaksisi ve gözlem ilk seçenek olmalıdır. Cerrahi, sadece yaşamın daha ileri yıllarında, dirençli yüksek dereceli reflü ile karakterize, tekrar eden piyelonefrit atakları olan ve medikal tedavinin başarısız olduğu durumlarda uygulanmalıdır. İlk bir yılın içinde yapılan üreteroneosistostominin komplikasyonu yüksektir. Kutanöz üreterostomi veya vezikostomi gereken cerrahi müdahaleyi yapana kadar cerraha zaman kazandırabilir. Sekonder reflüksif megaüreter de mesane içi basıncını arttırarak reflüye zemin hazırlayan nedenin tedavisi ilk planda düşünülmelidir. Örneğin posterior üretral valv ve reflüsü olan bir çocukta valv ablasyonu ve doğru mesane yönetimi reflünün hızlı bir şekilde düzelmesini sağlayacaktır. Ya da nörojenik mesane gibi bir durum söz konusu ise buna yönelik antikolinerjik tedavi ve temiz aralıklı kateterizasyon, mesane içi basıncını düşürüp alt üriner sistem obstrüksiyonunu gidererek reflüyü iyileştirebilir.

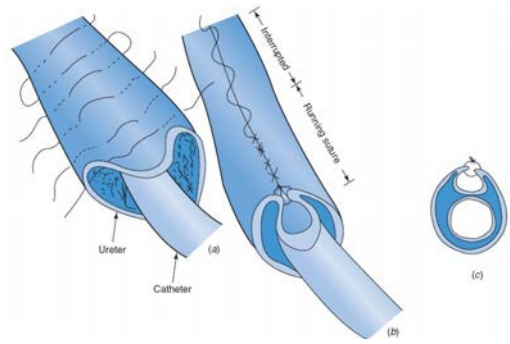
Non-obstrüktif non-reflüksif tip megaüreterler de, genellikle antibiyotik süpresyonu ile takip edilir. Cerrahi bir girişim genellikle gerekmez.

Konservatif ve cerrahi girişim için belirlenen bu kriterler açısından aslında prospektif randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Primer megaüreter olgularında spontan olarak düzelme 2021 EAU kılavuzunda %85 olarak belirtilmiştir. ***Üriner sistem enfeksiyonu olmadıkça, split renal fonksiyonlarda bozulma olmadıkça (<%40) ve anlamlı bir obstrüksiyon gelişmedikçe cerrahi tedavi önerilmemektedir.*** EAU 2021 kılavuzda ***yeterli üreteral drenajın olduğu gösterildiği takdirde yaşamın ilk yılında düşük doz profilaktik antibiyotik kullanımının en iyi seçim olduğu vurgulanmaktadır.*** Ancak, bu tedavi rejiminin faydasını değerlendiren mevcut prospektif randomize çalışmaların henüz mevcut olmadığı da bildirilmiştir.

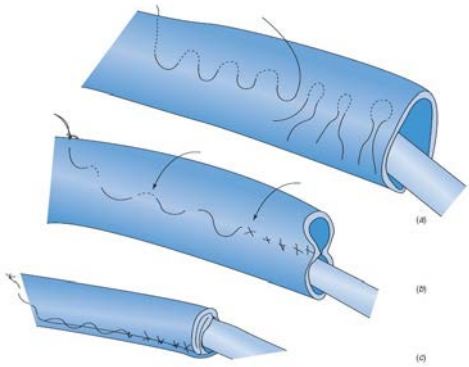
Cerrahi tedavinin daha sıklıkla ***üreter çapı 10-15 mm' den büyük olan, renal fonksiyonlarda düşüş yaşanan (<%40), hidroüreteronefroz derecesi artan ve semptomatik idrar yolu enfeksiyonu olan*** çocuklarda bir gereksinim olduğu vurgulanmıştır. Cerrahi tedavide temel hedefler üreteri devaskülarize etmeden king yapan yerleri düzleştirmek, üreteri yeterli çapa ulaşana kadar daraltmak "***tappering***" (darlatma), "***imbrikasyon***" (üst üste bindirerek daraltma) ve antireflü mekanizmaları göz önünde bulundurarak intravezikal veya ekstravezikal ya da her iki yöntemin kombinasyonu ile mesane içine almaktır (Şekil 2-4). Bazı merkezlerle cerrahi tedaviye alternatif olarak obstrükte megaüreter olguları J stent ile takip edilebilmektedir. Fakat halen bu konu hakkında kılavuza giren prospektif randomize bir çalışma bulunmamaktadır.



Şekil 2. Eksizyonel tapering (daraltma) tekniği şematik görünüm- Üreterin 12-14 Fr nelaton üzerinden daraltılarak, fazla olan kısmın kesilerek çıkarılması.



Şekil 3. Starr üreteral imbrikasyon (üstüste bindirme) tekniği- Üreterin 10-12 Fr nelaton kateter üzerinden kendi üzerine aralıklı ve devamlı sütürler ile daraltılması.

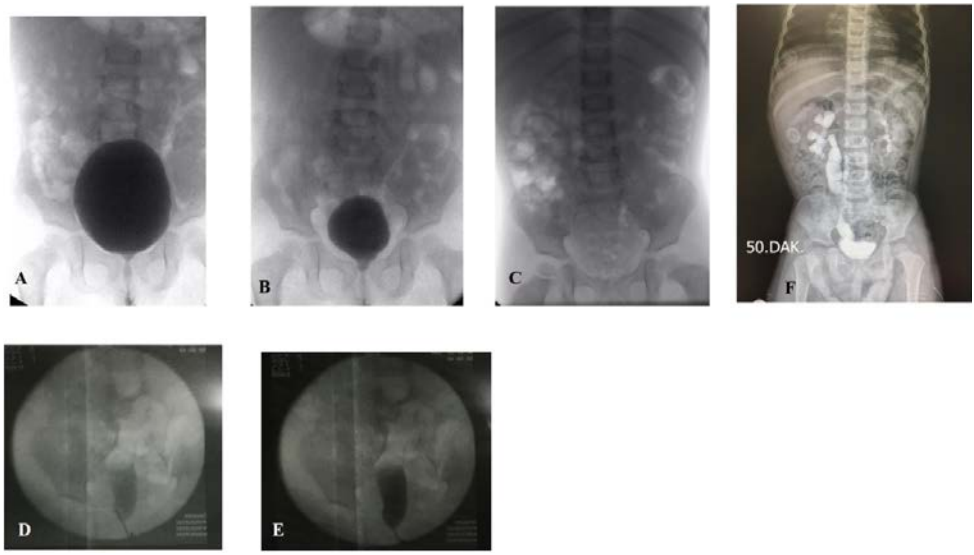


Şekil 4. Kalicinski üreteral imbrikasyon (üstüste bindirme) tekniği- Üreterin 12 Fr nelaton üzerinden devamlı (proksimal üreter kısmında) ve aralıklı (distal üreter kısmında) sütürler ile kendi üzerine sütüre edilerek daraltılması

6. MEGAÜRETER İLE İLGİLİ OLGU SUNUMLARI

Olgu 1. Primer obstrükte megaüreter

2,5 yaş kız çocuk, sağ megaüreter nedeniyle süpresyon antibiyotik tedavisi ile takip edilirken gelişen ateşli üriner sistem enfeksiyonları nedeni ile 2 yaşında sağ üretere j stent takılarak takibe alındı. Fakat takiplerinde tekrarlayan dirençli üriner sistem enfeksiyonları olması üzerine, 2,5 yaşında adinamik distal üreter kısmı çıkarılarak üreteroneosistostomi (Modifiye politano

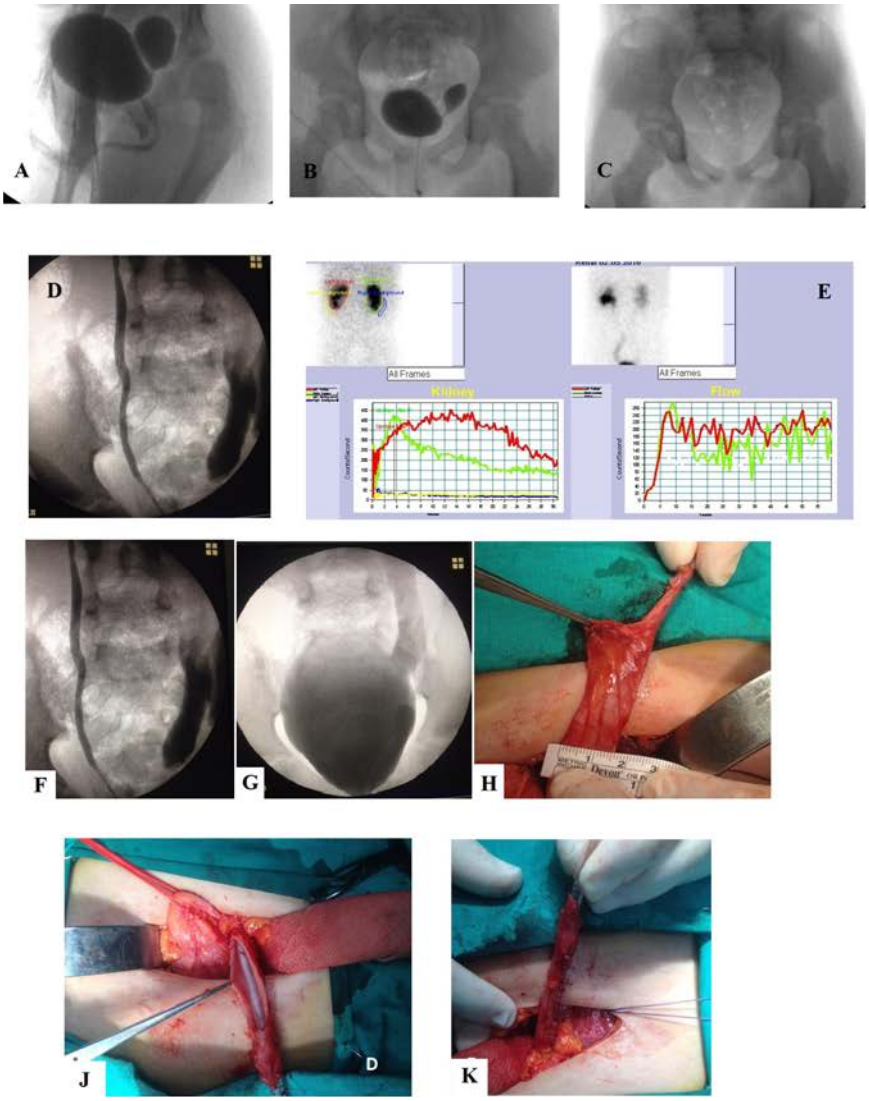


Olgu 1. Primer obstrükte megaüreter (Erciyes Üniversitesi Üroloji Ana Bilim Dalı Çocuk Üroloji Arşivinden)

leadbetter) operasyonu uygulandı. A, B ve C' de VSUG' nin dolum, işeme fazı ve işeme sonrası görüntüleri gösterilmiştir. D ve E' de retrograd üreteropyelografi ile obstrükte sağ megaüreter gösterilmiştir. F 'de operasyon öncesi çekilen IVP tetkikinin görüntüsü verilmiştir.

Olgu 2. Primer obstrüktif megaüreter

11 yaş erkek hasta, sol obstrüktif megaüreter nedeni ile takip edilmekte. Karın ağrısı şikâyeti ile başvurması üzerine yapılan ultrasonografide üreter dilatasyonu ve mesane divertikülü saptandı. Yapılan VSUG'de, solda divertikül gözlenirken reflü gözlen-

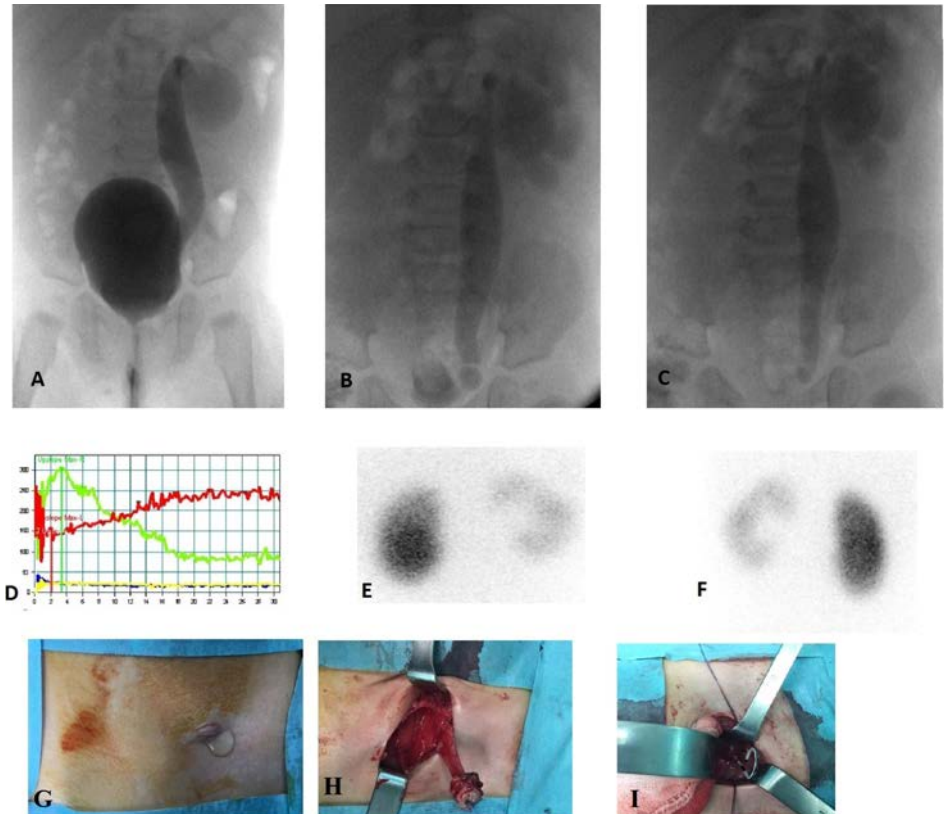


Olgu 2. Primer obstrüktif megaüreter (Erciyes Üniversitesi Üroloji Ana Bilim Dalı Çocuk Üroloji Arşivinden)

medi (A, B ve C). Retrograd üreteropyelografi tetkikinde sol üreteral dilatasyonu ve obstrükte megaüreter, net bir şekilde ortaya kondu (D). DMSA tetkikinde sol böbrek parankim fonksiyonu %41 olarak ölçüldü. DTPA'nın parsiyel obstrüksiyon ile uyumlu olduğu gözlendi (kırmızı çizgi sol böbreğin boşalma eğrisini gösteriyor). Klinik olarak rahat olmayan ve dirençli idrar yolu enfeksiyonu geçiren hastada cerrahi planlandı. Sol üreter 14 Fr nelaton kateter üzerinden daraltıldı (Eksizyonel tapering) ve modifiye Politano-Leadbetter tekniği ile üreteroneosistostomi yapıldı (H, J, K).

Olgu 3. Obstüktif ve reflüksif megaüreter

Bir yaşında kız çocuk, ultrasonografide sol üreter ve pelviste dilatasyon tespit edilmesi üzerine VSUG çekildi. Solda megaüreter ve reflü gözlendi (A), VSUG' nin işeme fazı sonrası üreterde kalan kontrast madde ve ani kesilen bir üreter alt uç görüldü (B ve C). Obstrüksiyonu ortaya koymak için yapılan DTPA incelemesinde, sol böbrek boşalma zamanının gecikmiş olduğu görüldü (D-kırmızı çizgi sol böbreğin boşalmasını göstermektedir). DMSA tetkikinde, sol böbrek parankim fonksiyonunun azalmış (%30) olduğu görüldü (anterior (E) ve posterior (F) DMSA görüntüleri)



Olgu 3. Obstüktif ve reflüksif megaüreter (Erciyes Üniversitesi Üroloji Ana Bilim Dalı Çocuk Üroloji Arşivinden)

Antibiyotik süpresyonuna rağmen ateşli ve dirençli üriner sistem enfeksiyonları devam eden ve bir kaç kez hastanede IV tedavi verilen olguya, 7 aylık iken sol kutanöz loop üreterostomi açıldı (G). Şikâyetleri daha sonra kaybolan hastaya, 2 yaşında kalıcı düzeltme operasyonu yapılmasına karar verildi. Kutanöz loop üreterostomi kapatıldı ve üreter anti reflü mekanizmasına uygun şekilde 10 F nelaton üzerinden üreter daraltılarak (eksizyonel tapering) modifiye Politano-Leadbetter operasyonu yapıldı (H, I).

Olgu 4. Reflüksif megaüreter

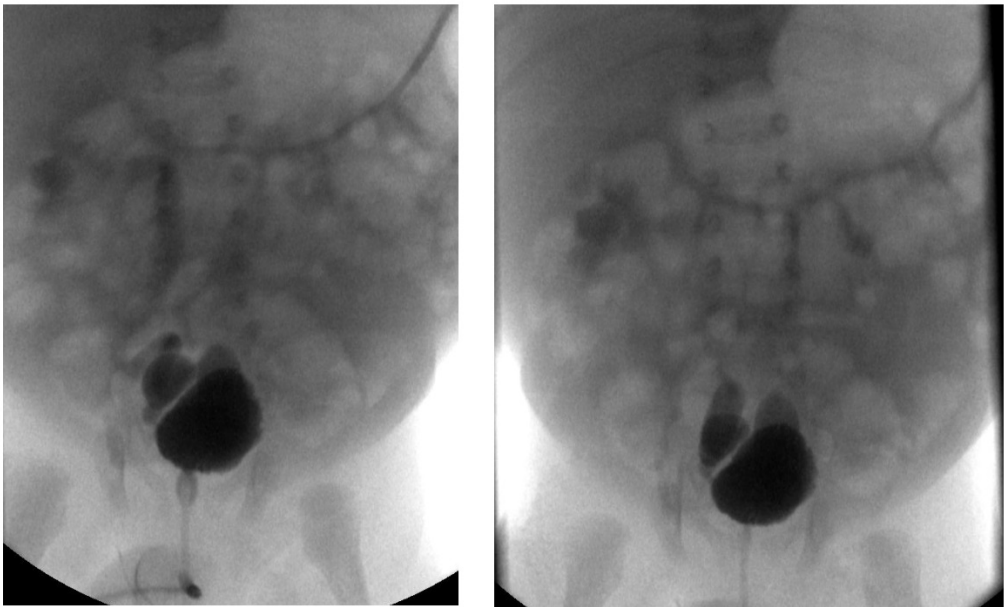
Bilateral hidroüreteronefroz tespit edilen 3 aylık erkek çocuğun VSUG'de bilateral megaüreterler ve reflü dikkati çekmektedir. Antibiyotik profilaksisi başlanan çocuk sıkıntısız takip edildi.

Olgu 5. Primer obstrüktif megaüreter

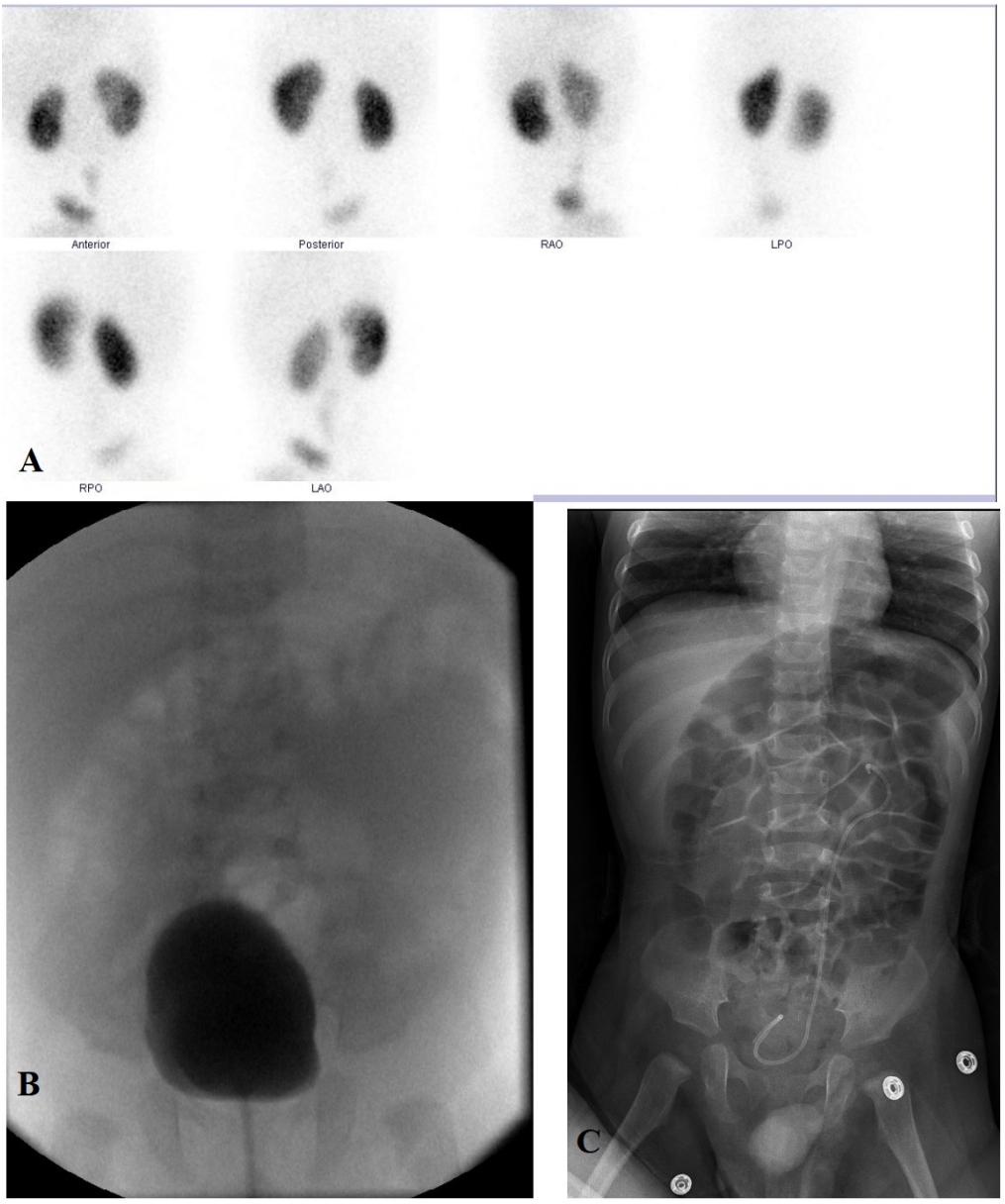
13 aylık erkek çocuk, yenidoğan döneminde üroseopsis gelişmesi üzerine yatırılarak takip edildi. Ultrasonda sol hidroüretronefroz saptanması üzerine VSUG çekildi. Reflü görülmedi (B). Sepsis tedavisi sonrası devam eden süreçte antibiyotik profilaksisi başlanan hastanın, dirençli üremeleri olması üzerine j stent takılarak takibe alındı (C).

Olgu 6. Sekonder obstrüktif mega üreter

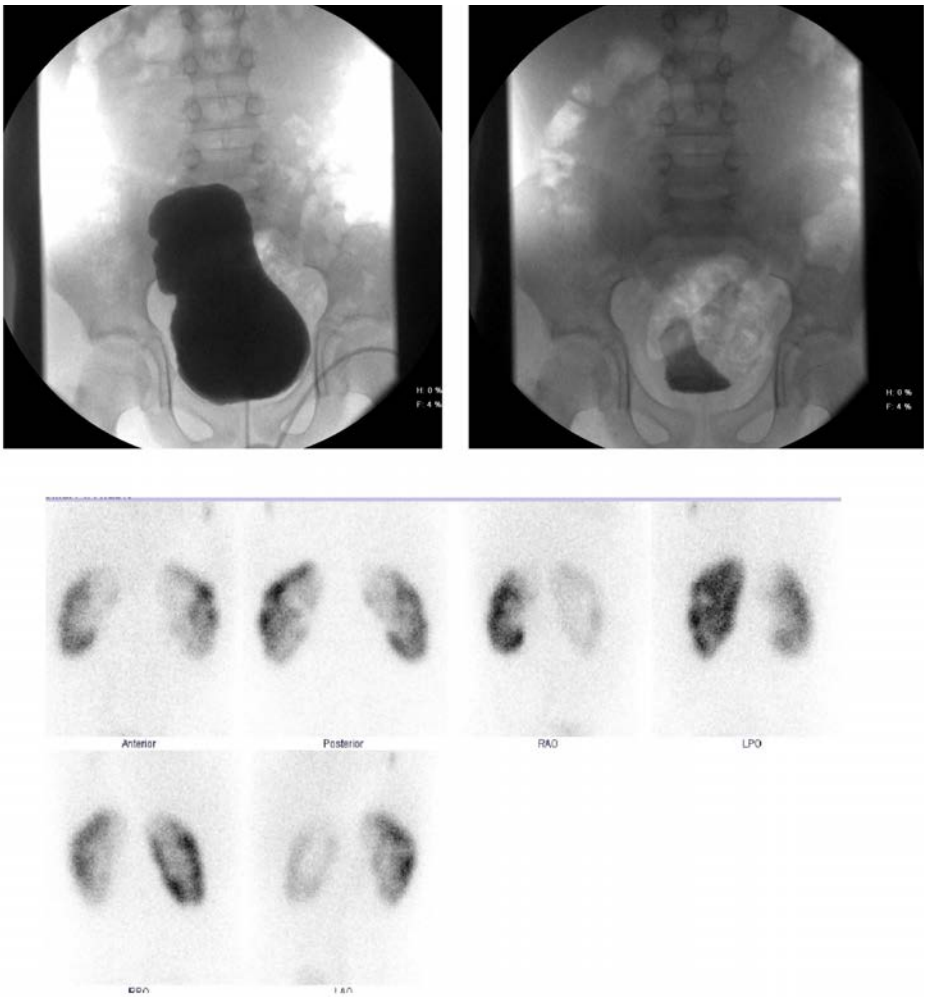
10 yaş erkek hasta, Hinmann sendromu ile takip ediliyor. Hinman sendromu, çocukluk çağında başlayan, nörolojik bozukluğa bağlı olmayan, kazanılmış işeme fonksiyon bozukluğu olarak adlandırılır. Bozukluk işeme sırasında detrüsör ve eksternal sfinkterin uyumlu çalışmaması ile ortaya çıkar. Bu şekilde gelişen alt üriner sistem



Olgu 4. Reflüksif megaüreter (Erciyes Üniversitesi Üroloji Ana Bilim Dalı Çocuk Üroloji Arşivinden)



Olgu 5. Primer obstrüktif megaüreter (Erciyes Üniversitesi Üroloji Ana Bilim Dalı Çocuk Üroloji Arşivinden)



Olgu 6. Sekonder obstrüktif mega üreter (Erciyes Üniversitesi Üroloji Ana Bilim Dalı Çocuk Üroloji Arşivinden)

obstrüksiyonu, mesane kasında yapısal değişikliklere, işeme sonrası rezidüel idrar oluşmasına, tekrarlayan üriner enfeksiyona, vezikoüreteral reflü gelişmesine, üst üriner sistemde dilatasyona yol açabilir. Olgumuzda Hinmann sendromu tanısı ultrasonografide bilateral böbrek ve üreterlerde dilatasyonun araştırılması sonrasında konuldu. Yapılan işeme sistoüretrografisinde reflü gözlenmedi. Mesane kapasitesinin 840 ml olduğu görüldü. Üroflow tetkiklerinde işeme sonrası anlamlı rezüdü idrar kaldığı gözlendi. Kreatinin değerleri normal seyreden hastanın takip eden süreçte kreatinin değerinin 2,5 mg/dL' ye yükselmesi üzerine, 10 gün sondalı takip edildi. Kontrol kreatinin değeri 1.6 mg/dL 'ye gerileyen hastada infravezikal obstrüksiyon düşünüldü. Günde 4 defa temiz aralıklı kateterizasyon başlanan hastanın üretral kateteri çıkarıldı.



Resim 1. İleri yaşlarda asemptomatik olarak saptanan üreteroselin ultrason görüntüsü (Erciyes Üniversitesi Üroloji Ana Bilim Dalı Çocuk Üroloji Arşivinden)

ÜRETEROSEL

Üreterosel, üreterin mesane içerinde kalan submukozal kısmının kistik dilatasyonu ile karakterize yapısal bir anomalidir. Kızlarda 4 ile 7 kat daha sık görülmekle beraber, 1/4000 oranında karşılaşılmaktadır. Olguların %80'i çift toplayıcı sistem ve ektopik üreter ile ilişkili iken %20 oranında tek bir sistemle mesaneye açılan üreterde gözlemlenebilir. Olguların %10'u bilateraldir. Tek sistemde oluşan üreterosel, o böbreği ilgilendirirken; çift toplayıcı sistem ile görülen üreterosel, etkilenen böbreğin üst polünü ilgilendirir ve mesaneye açılan orifis daha aşağı yerleşimlidir. Yapılan fare çalışmalarında üreteral tomurcuğun mezonefrik kanaldan ayrılması sırasındaki maturasyon hatasından kaynaklanabileceği üzerinde durulmuştur.

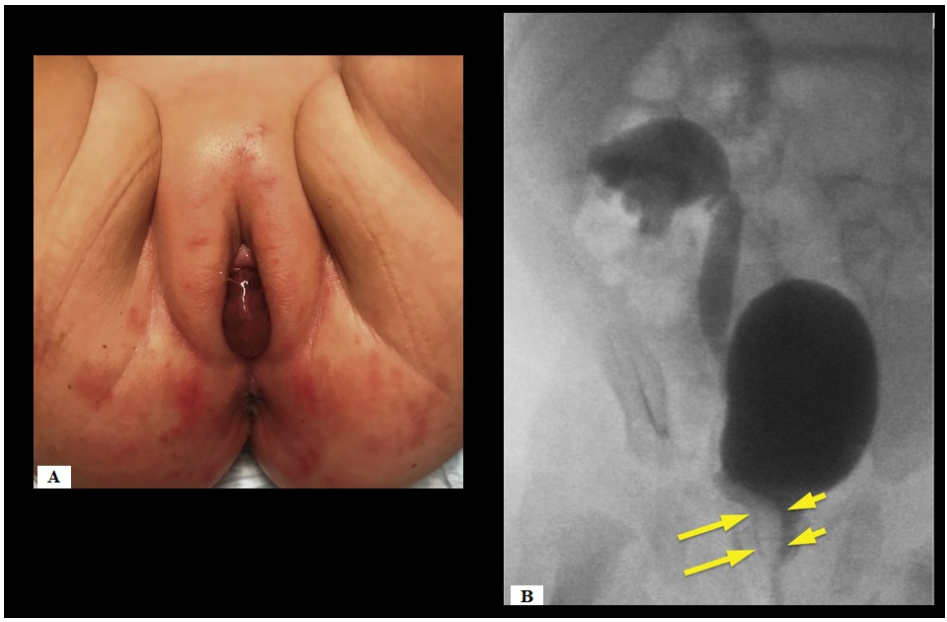
1. Sınıflandırma

Üreterosel için çok çeşitli sınıflama sistemleri yapılmış olsa da klinik pratikte en kullanışlı olanı ***intravezikal ve ekstravezikal (ektopik) üreterose***l şeklinde yapılan sınıflamadır. ***İntravezikal veya ortotopik üreterosel***, tamamıyla mesane içerinde ve mesane boynunun proksimalindedir. Bu durum basit üreterosel olarak da adlandırılır ve üreterosellerin %15'i bu gruptadır. Tek bir toplayıcı sistem ile ilişkilidir. Üst üriner sitemde dilatasyon yok veya minimaldir. Genellikle geç çocukluk çağı veya erişkin dönemde tanı alan üreterosel tipidir. Nadir de olsa tek toplayıcı sistemi ilgilendirdiği için kistik renal displasi ile de karşımıza çıkabilir (Resim 1).

Ekstravezikal veya ektopik üreterosel, mesane boynu veya üretraya uzanan üreteroseli tarif etmektedir ve en sık formudur (%80). Volümü yüksek olabilir ve bu nedenle üretradan dışarı sarkabilir (Resim 2). Bu durum çeko-üreterosel olarak da adlandırılır. Bu durum işeme ile üretra içine sarkan intravezikal üreteroselden ayırt edilmelidir. Sıkı bir duvar gerilimi olan volümlü üreterosel, üzerindeki alt pole açılan üreteri kaldırarak, alt pol reflüsüne veya alt polü drene eden üreterde obstrüktif megaüretere neden olabilir. Olguların %50'sinde diğer tarafta renal duplikasyon görülebilir. Büyük volümlü üreteroseller nadiren de olsa karşı tarafta üst üriner sitemde reflüye veya obstrüksiyona neden olabilir.

2. Tanı

Üreterosel antenatal dönemde yapılan ultrason tetkikleri ile tanı alabilir. Fakat üreteroseli direkt olarak saptamak çoğu zaman zordur fakat çift toplayıcı sistemlerde ektopik üreterosele ikincil gelişen üst pol genişlemesi, ultrasonda daha kolay fark edi-



Resim 2. Çeko-üretererosel- A)14 aylık bir kız çocuğunda interlabiyal kitle olarak ortaya çıkan prolapsus üreterosel. B) Voiding sistoüretrogramda üreteroselin üretra içine sarkması (sarı oklar) ile ilişkili alt pol reflüsü ve alt polün klasik "sarkık zambak" görünümü, genişlemiş üst pol tarafından yer değiştirmiştir. *(Campbell Walsh Urology 2020)*

lebilir. Bazen bu genişleme o kadar fazladır ki, parankimi incelmiş üst pol kaliksleri, ultrasonda radyolog tarafından üst pol kisti olarak raporlanır. ***Bu nedenle üst pol kisti olarak yorumlanan durumlar aksi ispat edilinceye kadar üst pol hidronefrozu olarak değerlendirilmelidir.***

Üreterosel mutlaka tam dolu olmayan bir mesanede değerlendirilmelidir. Çünkü bazı büyük üreteroseller tüm mesaneyi doldurarak mesaneyi maskeleyebilir. Üreteroselden şüphelenilen olgularda, böbrek kutupları ve mesane daha dikkatli değerlendirilmelidir. Aynı taraf alt poldeki veya karşı taraftaki dilatasyon genelde reflünün bir göstergesi iken, bazen üreteroselin yaptığı obstrüksiyona ikincil de gelişebilir. Eğer tek sistem üreterosel varsa bunu obstrüktif megaüreterden ayırt etmek zor olabilir. Eğer mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturan bir üreterosel ise, bilateral üreteronefroz tespit edilebilir.

Üst polün ne ölçüde etkilendiğini ortaya koymada en iyi seçim renal kortikal sintigrafi (DMSA)'dir. MR ürografi üst pol ve alt pol morfolojisi ile karşı böbreğin durumu hakkında bilgi verir. Aynı taraf böbreğe %50, karşı taraf böbreğe ise %20 oranında reflü insidansı olması nedeniyle, ***EAU 2021 Pediatrik Üroloji kılavuzu mutlaka VSUG çekilmesi gerektiğini belirtmektedir.*** Arada kalınan vakalarda

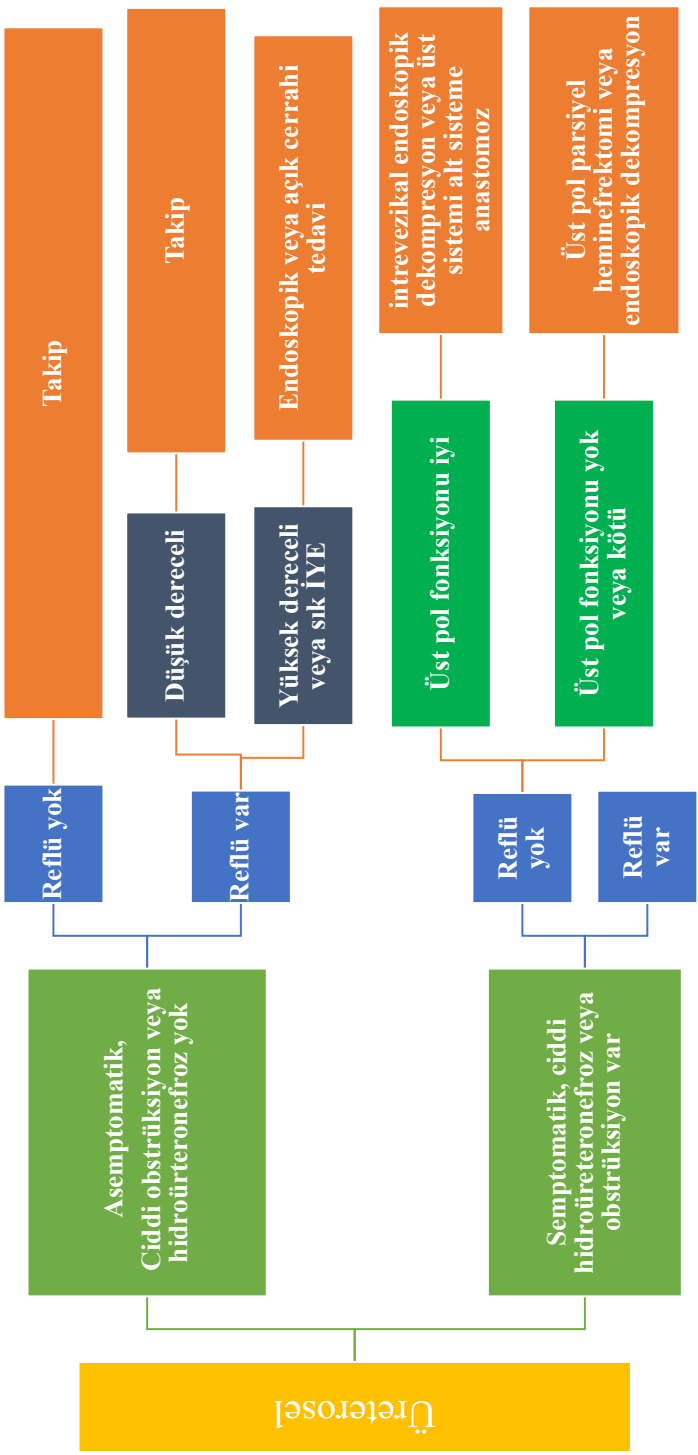
üreterosel ve ektopik üreter ayrımı için tanıyı kesinleştirmek adına sistoüretroskopi yapılabileceği yine kılavuzda vurgulanmıştır.

3. Tedavi

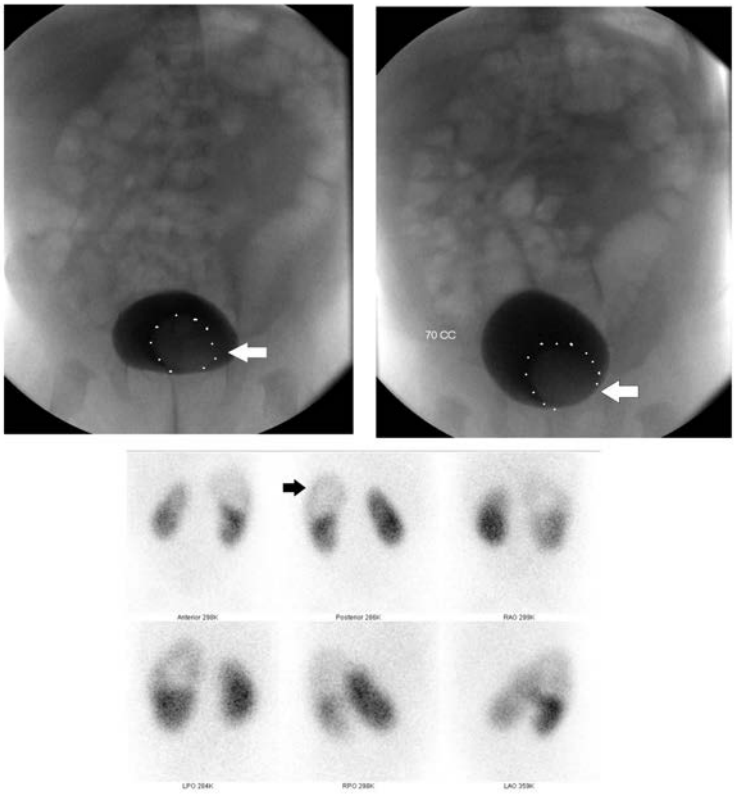
Tedavi modaliteleri konservatif takip, endoskopik dekompresyon (laser, soğuk bıçak, transvers kesi), parsiyel nefrektomi, üreteroneosistostomi veya komplet primer rekontrüksiyon olarak sıralanabilir. Hangi yaklaşımın en uygun olduğu halen tartışma konusudur. Tedavi şeklini belirlemede aşağıda sıralanan faktörleri göz önünde bulundurmak gerekir.

- Hastanın klinik durumuna (ürosepsis vs.)
- Hastanın yaşı
- Üst pol fonksiyonu
- Reflü varlığı
- Aynı taraf veya karşı taraf üreterinde obstrüksiyon olup olmadığı
- Mesane boynu obstrüksiyonu yapıp yapmadığı,
- Üreteroselin intavezikal veya ektopik olup olmadığı
- Ailenin ve cerrahın tercihi

Tanı araçları arasında ultrason, radyonüklid çalışmalar (DMSA, DTPA, MAG-3), VSUG, MR ürografi, sistoskopi yer almaktadır. ***Eğer ultrasonografi ile üreterosel tanısı konulursa, işeme sistoüretrografisi çekilene kadar profilaktik antibiyotik tedavisi gereklidir.*** Febril bir enfeksiyon ya da mesane boynu obstrüksiyonu varlığında hemen endoskopik insizyon veya punktuasyon ile üreteroselin drenajı sağlanmalıdır. Klinik olarak asemptomatik olan hastalarda, alt pol üreterinde veya mesane çıkımında obstrüksiyon yapmadığı ve üst polün az fonksiyon gördüğü ya da hiç fonksiyon görmediği durumlarda bir tedavi modalitesi belirlenene kadar profilaktik antibiyotik tedavisine devam edilmelidir. Mesane çıkım obstrüksiyonu, ciddi hidroüretronefroz ya da yüksek dereceli VUR (IV, V) varlığı yoksa, konservatif tedaviye devam edilebilir. Eğer üreterosele yapılan drenaj etkin ise ve reflü yoksa yine konservatif olarak takip edilebilir. İntravezikal üreterosel olan olgular endoskopik insizyon sonrası daha iyi seyirlidir. Ekstravezikal üreterosel olgularında ikincil bir cerrahi gereksinim daha fazladır. Eğer dekompresyon etkin değilse, önemli derecede VUR varsa, aynı taraf ya da karşı taraf üreterinde obstrüksiyon oluşturuyorsa, mesane boynu obstrüksiyonu yapıyorsa ikinci bir cerrahi girişim gerekmektedir. Yapılacak cerrahi prosedür; üst pol hemi nefrektomisinden, tek taraflı alt üriner sistem rekontrüksiyonuna kadar değişebilir. 2021 EAU kılavuzu çift toplayıcı sistem ve üreterosel olgularındaki cerrahi algoritma, ilk 3-6 ay için Şekil 5'de özetlemiştir.



Şekil 5. Yaşamın ilk 3-6 ayından sonra çift toplayıcı sistem üreterosellerin yönetimi için EAU 2021 algoritması



Olgu 1. VSUG 'de, dolum fazında mesane sol yan duvar ve tabanı içine alan dolum defekti görünümü. (Beyaz ok ve noktalar dolum defekti yapan üreteroseli göstermektedir). DMSA'da sol böbrek üst polde ürterosele sekonder gelişen renal parankim hasarı siyah ok ile gösterilmiştir. (Erciyes Üniversitesi Çocuk Üroloji Arşivinden)

Olgu 1. 6 aylık kız çocuk, doğumdan sonra idrar yolu enfeksiyonu araştırılırken yapılan ultrasonografik değerlendirmede, sol böbrek üst pol yapılarının ektazik ve üreterinin dilate olduğu görüldü. Bu nedenle VSUG çekildi. Mesane sol yan duvarını, dolum defekti şeklinde dolduran (kobra başı görünümü) üreterosel görüldü. Hidroüreteronefrozu bulunan ve semptomatik olan hastaya endoskopik lazer punktuasyon tedavisi uygulandı. Çift toplayıcı sistem varlığı, endoskopi ile konfirme edildi. Aşağıdaki görsellerde; üst sırada VSUG görüntüleri, altta ise DMSA tetkiki görülmektedir. DMSA da üst pol fonksiyonunun negatif etkilendiği dikkat çekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hodges SJ, Werle D, McLorie G, Atala A. Megaureter. TheScientificWorldJournal. 2010;10: 603-12.
2. Caulk JR. Surgery of the Ectopic Kidney. Annals of surgery. 1923;78(1):65-74.
3. Shokeir AA, Nijman RJ. Primary megaureter: current trends in diagnosis and treatment. BJU international. 2000;86(7):861-8.
4. Manzoni C. Megaureter. Rays. 2002;27(2):83-5.

5. Wilcox D, Mouriquand P. Management of megaureter in children. European urology. 1998;34(1):73-8.
6. Friedrich U, Schreiber D, Gottschalk E, Dietz W. [Ultrastructure of the distal ureter in congenital malformations in childhood]. Zeitschrift fur Kinderchirurgie : organ der Deutschen, der Schweizerischen und der Osterreichischen Gesellschaft fur Kinderchirurgie = Surgery in infancy and childhood. 1987;42(2):94-102.
7. Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, Barkin M. Ureteral structure and ultrastructure. Part II. Congenital ureteropelvic junction obstruction and primary obstructive megaureter. The Journal of urology. 1976;116(6):725-30.
8. MacKinnon KJ. Primary megaureter. Birth defects original article series. 1977;13(5):15-6.
9. Berrocal T, Lopez-Pereira P, Arjonilla A, Gutierrez J. Anomalies of the distal ureter, bladder, and urethra in children: embryologic, radiologic, and pathologic features. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2002;22(5):1139-64.
10. Weiss RM, Lytton B. Vesicoureteral reflux and distal ureteral obstruction. The Journal of urology. 1974;111(2):245-9.
11. McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 12 th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2020.
12. Radmayr (Chair), G. Bogaert, H.S. Dogan, J.M. Nijman (Vice-chair), Y.F.H. Rawashdeh, M.S. Silay, R. Stein, S. Tekgül et al. Paediatric urology. EAU Guidelines. 2021.

Üreteropelvik Bileşke Darlığı

Yaşar ISSI, Cemal BİLİR

91 Bölüm

GİRİŞ

Fetal renal pelvis dilatasyonu, gebeliklerin %1-4,5'inde görülen yaygın bir durumdur. Dilatasyon ya tek başına renal pelvis (pyelektazi) ya da hem pelvis hem de kalikslerin genişlemesi (pelvikaliektazi veya hidronefroz olarak da adlandırılır) ile ilgili olabilir. Günlük pratikte bu terimler, etiyolojisi ne olursa olsun, dilate renal toplayıcı sisteme atıfta bulunmak için sıklıkla birbirinin yerine kullanılır. Prenatal ve postnatal bulgular ile nihai ürolojik tanı arasındaki korelasyon, üriner trakt dilatasyonunun tanımlanmasında ve derecelendirilmesinde standardizasyon olmaması nedeniyle sorunlu olmuştur.

Üreteropelvik bileşke darlığı (UPD), esas olarak ikinci trimesterde antenatal ultrason ile tespit edilebilen konjenital bir hadisedir. Ancak üçüncü trimestrdaki 7 mm'lik ön-arka renal pelvis çapı eşik değeri, postnatal inceleme gerektiren hastaları seçmek için en yaygın kullanılan kriterdir. Üriner toplayıcı sistemin fetal dilatasyonu, doğumdan sonra vakaların %35-80'inde kendiliğinden düzelen dinamik ve fizyolojik bir süreç olabilir. Ancak bazı durumlarda, özellikle belirgin hidronefrozu olan hastalarda ciddi üriner sistem patolojilerinin varlığına işaret edebilir. UPD, antenatal olarak tespit edilen hidronefrozun en yaygın (%80) nedenidir. Hidronefroz derecesi ile en korele anomali UPD'dir. Hidronefroz şiddeti arttıkça UPD olma olasılığı artmaktadır; hafif hidronefrozların %7-8'sinde UPD saptanır iken, ciddi hidronefrozların %60-65'inde neden UPD olmaktadır.

UPD, antenatal tanı almış renal pelvis dilatasyonu olan çocukların %5-20'sinde görülür ve intrinsik stenoz/valvler, peripelvik fibrozis veya üreteropelvik bileşke seviyesindeki damarların çaprazlamasından kaynaklanır. İntrinsik obstrüksiyonlar, üreter kas sisteminin gelişiminin kesintiye uğramasına veya kas liflerini ayıran kollajen liflerinin anormal gelişimine bağlıdır. Bu sorunların her ikisi de sonuç olarak kasılma yetersizliğine neden olur. Ekstrinsik obstrüksiyonlar ise, alt pol çaprazlayan damara, fibröz bant adezyonlarına veya normal üreteropelvik bileşkenin kink yap-

masına bağlı olabilir. Renal pelvisten üretere idrar çıkışının olmaması ya da az olması ile tanımlanan UPD, progressif renal bozulmaya neden olabilir. Üreteral dilatasyon yokluğu, dilate renal pelvis (sıklıkla >15 mm) ve kalikslerin USG'de gözlemlenmesi üzerine şüphelenilir. Ağır vakalarda perirenal ürinom görülebilir.

ETİYOLOJİ

UPD, konjenital ya da edinsel bir hastalıktır. Daha çok konjenital olarak gözlenmektedir.

Konjenital Sebepler:

1. Üreteral hipoplazi, düz kas tabakasının anormal yapılanması nedeniyle üreterde aperistaltik bir segmente yol açabilir, bu da renal pelvisten üretere idrar drenajını bozar ve mekanikten ziyade fonksiyonel obstrüksiyona neden olur.
2. Üreterin renal pelvise yüksek insersiyosu, idrarın pelvisten üretere boşalmamasına neden olabilir. Bu, primer olabilir ya da üreter hipoplazisine veya böbrek skarlaşmasına sekonder olarak da gözlenebilir.
3. Üreterin, çaprazlayan aksesuar renal damar tarafından sıkışması. Bu, proksimal üreterin kink yapmasına ve idrarın serbest akışının kesintiye uğramasına neden olur. Bu endikasyon, semptomatik çocuklarda cerrahi olarak tedavi edilen UPD'nin neredeyse %50'sini oluşturur.
4. Nadir olarak malrote bir böbrek UPD'ye sebep olabilir.

Retroperitoneal fibrozis ya da kitle, radyasyon, kronik inflamasyon gibi sebepler edinsel olarak UPD'ye yol açabilir.

PATOFİZYOLOJİ

Renal pelvisten üretere idrar akışı iki ana faktöre bağlıdır; birincisi üreteropelvik bileşke ve toplayıcı sitemin iç çapından ve üretilen idrar hacminden etkilenen renal pelvis içindeki basınç ve komplians. İkincisi ise proksimal üreter duvarlarında anormal düz kas dizilişleri, yokluğu veya hipertrofisinden etkilenebilecek olan üreterin peristaltik aktivitesidir ve bu, konjenital UPD'nin ana nedenidir.

HİSTOPATOLOJİ

İnsan modellerinde, etkilenen popülasyondaki diferansiye renal fonksiyon (DRF) ile histolojik bulgular arasında net bir ilişki kanıtlanmamıştır. Ancak ciddi UPD olgularında parankim hasarı gözlenmektedir. Açık histolojik bulguların olmaması, UPD'nin klinik değerlendirmesindeki en büyük engellerden biri olarak kabul edilir.

KLİNİK BULGULAR

Hidronefroz, genellikle prenatal tarama sırasında tespit edilir ve herhangi bir prenatal komplikasyonla ilişkili değildir. Pediatrik UPD, imperfore anüs, multikistik böbrek ve ipsilateral vezikoüreteral reflü gibi diğer konjenital anomalilerle ilişkili olabilir. Benzer hastalarda distal üreter hastalıkları genellikle şiddetli olmadığı için UPD önce tedavi edilmelidir.

Daha büyük çocuklarda sık görülen semptomlar:

- Periyodik karın ağrısı (bel ağrısı), genellikle işemeden sonra
- Kusma
- Tekrarlayan piyelonefrit
- Ateş
- Nadiren abdominal kitle veya enfeksiyona sekonder hematüri

DEĞERLENDİRME

Laboratuvar

UPD düşünülen tüm hastalarda tam kan sayımı, kreatinin ve BUN dahil olmak üzere tam bir değerlendirme olmalıdır. Semptomatik vakalar hariç, idrar tetkiki genellikle normal gelecektir.

Görüntüleme

Güvenliği, yaygın bir şekilde uygulanabilirliği, mükemmel anatomik çözünürlüğü ve düşük maliyeti sayesinde ultrasonografi (USG), doğumdan sonra yapılacak ilk tetkiktir. Antenatal taramada hafif ila orta derecede hidronefrozu saptanan yenidoğanlarda, geçici neonatal dehidratasyon döneminden kaçınmak için 48 saat sonra bir takip taraması yapılmalıdır, ancak ciddi vakalarda (oligohidroamnioz, bilateral ciddi hidronefroz, posteror üretral valv düşünülen hastalar vb.) acil müdahale gerekebileceğinden ilk 48 saat içinde bir tarama yapılmalıdır.

USG'de sınıflandırma için, tanımlayıcı (hafif-orta-şiddetli), nicel (antero-posterior renal pelvis çapı) veya yarı nicel [Fetal Üroloji Derneği (SFU) derecelendirme sistemi ya da UTD (Urinary Tract Dilatation) sınıflaması gibi] gibi çeşitli derecelendirme sistemleri kullanılmıştır. Maternal-fetal tıp, üroloji, nefroloji ve radyolojiye özel ilgi duyan sekiz dernek, perinatal üriner trakt dilatasyonu için terminoloji ve birleşik bir sonografik derecelendirme sistemi üzerinde bir fikir birliği sağlamak amacıyla 2014 yılında iş birliği yaptı. Konsensüs paneli, üriner trakt dilatasyon derecesinin ciddiyetine ve diğer USG bulgularına bağlı olarak takip değerlendirmesi için standartlaştırılmış bir şema önerdi. Terminoloji ile ilgili olarak, panel "Üriner trakt dilatasyonu" teriminin tutarlı bir şekilde kullanılmasını tavsiye etmektedir.

İntravenöz Pyelografi, çok değerli bilgiler vermesine rağmen, opak madde kullanımı, yüksek radyasyon verilmesi ve çocuklarda yoğun batın gazı sebebiyle çok kısıtlı kullanıma sahiptir.

Bilgisayarlı tomografi ürografi (BTU) ya da manyetik rezonans ürografi (MRU), damar çaprazı gibi anatomik varyasyonlar hakkında hekime doğru fikir vermesi açısından hem yetişkinlerde hem de pediatride çoklu ürolojik problemlerin teşhisinde kullanılabilen kapsamlı görüntüleme yöntemleridir.

BTU, iyonlaştırıcı radyasyona artan maruziyet nedeniyle pediatriden ziyade yetişkin popülasyonda daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

MRU'da ise hastayı iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma riskinden koruyan gadolinyum bazlı kontrast kullanılmaktadır. Ancak MR görüntülemede özellikle küçük çocuklar için anestezi gereksinimi ciddi bir handikaptır.

Retrograd pyelografi, operasyon öncesi anatomik özellikler açısından çok değerli bilgiler vermesine rağmen çocuklar için preoperatif kullanımı standart değildir.

Diüretik Renografi, her böbreğin ayrı ayrı işlevini ve renal obstrüksiyon bulgusunu belirlemede kullanılan en önemli yöntemlerden biridir. UPD ciddiyetinin değerlendirilmesinde altın standarttır. Renogram çalışmalarında özellikle pediatrik popülasyonda en sık kullanılan ajan teknesyum 99m merkaptoasetiltriglisindir (99m Tc-MAG3). İki yaş altındaki çocuklarda renal pelvis esnekliğinin yüksek olması ve diürez sırasında genişleme özelliğinin olması nedeniyle değerlendirmede yanıltıcı olabilir. Sintigrafik testleri etkileyen faktörler, hidrasyon durumu, renal pelvis volümü, böbrek fonksiyonu, hasta pozisyonu, mesane doluluğudur. Böbreklerin fonksiyon yüzdesini ölçmek için enjeksiyon sonrası 1-3 dk arasında renal parankimal aktivite degerlendirilir. Ajan, genellikle renal glomerüller tarafından filtre edilmesi gereken az miktarlarda proksimal renal tübüllerce salgılanır. Böbreklerden birindeki bölünme fonksiyonu toplam böbrek fonksiyonunun %40'ından azsa, böbreğin önemli ölçüde hasar gördüğü kabul edilir, bu, maddenin yarı ömrü (T1/2) ile korele olmalıdır. Yetişkin popülasyonda, dietilentriamin pentaasetat (DTPA) gibi başka ajanlar kullanılabilir.

PROGNOZ

Neonatal UPD ve hidronefroz, hastaların çoğunda herhangi bir cerrahi müdahale olmaksızın zaman içinde düzelir. Hidronefroz derecesi ile spontan rezolüsyon arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir; Fetal Üroloji Derneği (SFU), grade 1 hidronefrozlu hastaların yaklaşık %50'sinde ve grade 2, 3, 4 hidronefroz vakaların ise sırasıyla %36, %16 ve %3'ünde düzelme olduğunu belirtmektedir.

TEDAVİ VE HASTA YÖNETİMİ

Antenatal olarak saptanan UPD'li çocukların postnatal yönetimi tartışmalıdır. Asıl soru, çocuğun ameliyat edilmesi mi yoksa konservatif olarak mı yönetilmesi gerektiğidir. Ameliyat kriterleri merkezden merkeze ve hatta aynı bölüm içinde değişiklik gösterebilmektedir. Zorluklardan biri muhtemelen UPD'li çocukların sıklıkla asemptomatik olmaları ve cerrahi kriterlerinin klinik temelli olmayıp esas olarak USG'de hidronefrozun şiddeti, DRF ve renogramda renal drenaj kalitesi gibi görüntüleme ve izotopik parametrelerle ilgili olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, Avrupa Nükleer Tıp Derneği Pediatrik Komitesi'nin kılavuzu, izotopik incelemelerin elde edilmesi, işlenmesi ve yorumlanmasındaki çeşitli potansiyel yanılmaların altını çizmiştir.

Piyeloplasti endikasyonu eskiden esas olarak yetersiz drenaja dayandırılıyordu. Oysaki, günümüzde çocuk ürologları, sadece bu parametreye güvenmek konusunda daha tereddütlüdür. Aslında son çalışmalar, kortikal alanla sınırlı geçişin, konservatif gözlem durumunda renal hasar riski için potansiyel olarak iyi bir prediktif faktör olduğunu göstermiştir. Kortikal alanla sınırlı renal geçiş, radyonükleidin dış korteksten medulla ve toplayıcı sistem gibi iç yapılara

geçişidir. Fizyolojik durumlarda kortikal geçiş hızlıdır ve yaklaşık 2 dakika içinde oldukça homojen bir böbrek doluşu gözlenir. Gecikmiş kortikal geçiş durumlarında, radyonükleid dış kortikal kenarda tutulur ve böbreğin geri kalan kısmı birkaç dakika hipoaktif kalır. Ciddi derecede gecikmiş bir kortikal geçiş, ameliyat edilmezse böbreğin daha fazla bozulma riski altında olduğunu gösterir.

Mevcut bulgulara göre tutarlı bir klinik tutum şu şekilde özetlenebilir:

- Tek taraflı UPD'de, USG'de orta şiddetteki hidronefrozu olanlarda bile, vakaların büyük çoğunluğunda konservatif bir yaklaşım makul görünmektedir.
- USG'de pelvik çapta belirgin artış olması durumunda hızlı renografik kontrol planlanmalıdır.
- DRF bozulduğu ve/veya kortikal geçişin geciktiği durumlarda erken cerrahi müdahale önerilir.

Preoperatif böbrek fonksiyonunun, postoperatif fonksiyon iyileşmesi ile ilişkisi karmaşıktır ve bugüne kadar, çok zayıf fonksiyon gösteren böbreklerin piyeloplasti sonrası gerçek akıbetine dair kesin bir kanıt yoktur. Başarılı bir piyeloplastiyi takiben DRF'de düşüş gösteren yüksek fonksiyonlu böbrekler gibi durumlar nedeniyle DRF'nin doğruluğu bile sorgulanmıştır. Bu nedenle, cerrahi karar vermede DRF'nin kesin rolü ve başarıyı öngörmedeki önemi belirsizliğini korumaktadır.

Renal USG'de hidronefroz derecesinde artma görülürse diüretik renogramla böbrek fonksiyonlarında değişiklik teyit edilmelidir. Diüretik renogramlarda renal fonksiyonların bozulması (<%40), renal fonksiyonda %10'dan fazla kayıp olması durumunda cerrahi önerilmektedir. Ayrıca ağrı, üriner sistem enfeksiyonu gibi semptomatik olgularda ve taş oluşumu durumunda cerrahi müdahale gerekmektedir. Aynı zamanda, separe böbrek fonksiyonu %10'un altında olan asemptomatik hastalar gözlem ile izlenebilir. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, kalıcı flank ağrı, hipertansiyon veya hematüri durumunda nefrektomi endike olabilir.

UPD'nin (hem intrinsik hem/veya ekstrinsik) onarımı için altın standart tedavi, 1949'da Anderson ve Hynes tarafından önerildiği gibi açık dismembered piyeloplastidir. Başarı oranı %90-95'tir. Günümüzde bu teknik aynı zamanda minimal invaziv yaklaşımlar (laparoskopi, retroperitoneoskopi ve robot yardımlı prosedür) yoluyla da uygulanmaktadır. Bunun dışında endoürolojik cerrahiler de gerçekleştirilmektedir.

Açık piyeloplasti (AP), altın standart olmasına rağmen çocuğun yaşı büyüdükçe terkedilmekte ve aynı cerrahi başarı oranları ile birlikte yerini laparoskopik ve robotik cerrahiler almaktadır. Küçük çocuklarda yapılan insizyonun küçük olması (~2cm), flank insizyon sırasında kas kesmeden, ayırarak onarımı yapabilme ve dolayısıyla da daha kısa operasyon süresi ve daha az postoperatif ağrı sağlaması nedeniyle tercih edilmektedir. Ancak daha büyük çocuklarda hem insizyonun boyutu arttığından hem de kas ayırarak cerrahiyi gerçekleştirme olanağı azaldığından, çocuk ürologları minimal invaziv cerrahileri tercih etmeye başlamışlardır. Mevcut literatür, laparoskopik

piyeloplastinin(LP) hastanede kalış süresini azaltarak ve daha az narkotik kullanımı ile AP ile karşılaştırıldığında morbidite oranını düşürdüğünü bildirmektedir. Çocuklarda yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, LP'nin, AP ile karşılaştırıldığında hastanede kalış süresi ve komplikasyon oranlarının azalması, ancak ameliyat süresinin uzaması ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Teknolojinin gelişmesiyle birlikte laparoskopik teknikler üroloji pratiğinde popülerlik kazanmış ve hem transperitoneal hem de retroperitoneal yaklaşımlarla uygulanabilmektedir. Yakın zamanlı yapılan bir meta-analizde, her iki yaklaşım arasında cerrahi başarı, kompozit komplikasyonlar, ameliyat süresi, tahmini kan kaybı, hastanede kalış süresi ve analjezik gereksinimleri için anlamlı bir farklılık kaydedilmediği ancak retroperitoneal yaklaşımda açık ameliyata konversiyon oranlarının daha yüksek olduğu, transperitoneal yaklaşıma göre düzenli diyete dönüş daha hızlı gerçekleştiği ve dren süresinin daha kısa olduğu belirtilmiştir.

Robotik yardımlı laparoskopik piyeloplasti (RALP), LP ile aynı avantajların yanı sıra daha iyi manevra kabiliyeti, gelişmiş görüş, dikiş kolaylığı ve artırılmış ergonomiye sahip olmakla birlikte daha yüksek maliyetlere sahiptir. RALP ve LP'yi karşılaştıran yakın tarihli bir çalışma, RALP için ameliyat süresinin azalması dışında benzer postoperatif sonuçları göstermiştir. Çok küçük bir bebekte minimal invaziv prosedürlerin net bir yararı yok gibi görünüyor, ancak mevcut veriler bir yaş sınırı belirlemek için yetersizdir.

Ekstrinsik damar basılarına bağlı obstrüksiyonlarda vasküler hitch (VH) yöntemi, standart dismembred piyeloplastiye ciddi bir alternatif oluşturmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir sistematik review ve meta-analizde, her iki prosedürün de komplikasyon ve başarı oranı açısından karşılaştırılabilir olduğu, ayrıca VH, dismembered piyeloplasti ile karşılaştırıldığında hem daha kısa ameliyat süresi hem de daha az hastanede yatış gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca uygun hasta seçimi ve üreteropelvik bileşkenin intraoperatif görüntülenmesinden sonra, anormal bir alt pol geçiş damarının neden olduğu UPD varlığında VH'nin, geçerli bir seçim gibi göründüğü vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Anderson Jc, Hynes W. Plastic operation for hydronephrosis. Proc R Soc Med. 1951 Jan;44(1):4-5. PMID: 14808220; PMCID: PMC2081609.
2. Radmayr C, Bogaert G, Dogan HS, Kocvara R, Nijman JM, Stein R, et al. EAU guidelines on pediatric urology. In: European Society for Paediatric Urology and European Association of Urology. Arnhem: EAU Guidelines Office (2021). p. 63-66
3. Song P, Shu M, Peng Z, Yang L, Zhou M, Wang Z, Lu N, Pei C, Dong Q. Transperitoneal versus retroperitoneal approaches of pyeloplasty in management of ureteropelvic junction obstruction: A meta-analysis. Asian J Surg. 2021 Apr 15:S1015-9584(21)00172-X. doi: 10.1016/j.asjsur.2021.03.022. Epub ahead of print. PMID: 33867239.
4. Bowen DK, Mittal S, Aghababian A, Eftekharzadeh S, Dinardo L, Weaver J, Long C, Shukla A, Srinivasan AK. Pyeloplasty is a safe and effective surgical approach for low functioning kidneys with ureteropelvic junction obstruction. J Pediatr Urol. 2021 Apr;17(2):233.e1-233.e7. doi: 10.1016/j.jpurol.2020.12.018. Epub 2020 Dec 20. PMID: 33526368.
5. Miscia ME, Lauriti G, Riccio A, Di Renzo D, Cascini V, Lelli Chiesa P, Lisi G. Minimally invasive vascular hitch to treat pediatric extrinsic ureteropelvic junction obstruction by crossing polar vessels: A systematic review and meta-analysis. J Pediatr Urol. 2021 Mar 9:S1477-5131(21)00115-7. doi: 10.1016/j.jpurol.2021.03.002. Epub ahead of print. PMID: 33775572.

6. Chua ME, Ming JM, Kim JK, Milford KL, Silangcruz JM, Ren L, Rickard M, Lorenzo AJ. Meta-analysis of retroperitoneal vs transperitoneal laparoscopic and robot-assisted pyeloplasty for the management of pelvi-ureteric junction obstruction. BJU Int. 2021 Jun;127(6):687-702. doi: 10.1111/bju.15264. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33030262.
7. Chiodini B, Ghassemi M, Khelif K, Ismaili K. Clinical Outcome of Children With Antenatally Diagnosed Hydronephrosis. Front Pediatr. 2019 Mar 29;7:103. doi: 10.3389/fped.2019.00103. PMID: 30984723; PMCID: PMC6449796.
8. Rehman OF, Umair M, Hussain AK, Faraz A, Iqbal M, Waqar M, Tahir M, Khan AR. Laparoscopic Versus Open Pyeloplasty for Primary Pelvic Ureteric Junction Obstruction: A Prospective Single Centre Study. Cureus. 2020 Oct 22;12(10):e11087. doi: 10.7759/cureus.11087. PMID: 33235822; PMCID: PMC7679050.
9. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, Cooper C, Crino J, Darge K, Herndon CD, Odibo AO, Somers MJ, Stein DR. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). J Pediatr Urol. 2014 Dec;10(6):982-98. doi: 10.1016/j.jpurol.2014.10.002. Epub 2014 Nov 15. PMID: 25435247.
10. Huang Y, Wu Y, Shan W, Zeng L, Huang L. An updated meta-analysis of laparoscopic versus open pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction in children. Int J Clin Exp Med. 2015 Apr 15;8(4):4922-31. PMID: 26131065; PMCID: PMC4483847.
11. Cundy TP, Harling L, Hughes-Hallett A, Mayer EK, Najmaldin AS, Athanasiou T, Yang GZ, Darzi A. Meta-analysis of robot-assisted vs conventional laparoscopic and open pyeloplasty in children. BJU Int. 2014 Oct;114(4):582-94. doi: 10.1111/bju.12683. PMID: 25383399.
12. Trevisani LF, Nguyen HT. Current controversies in pediatric urologic robotic surgery. Curr Opin Urol. 2013 Jan;23(1):72-7. doi: 10.1097/MOU.0b013e32835b0ad2. PMID: 23169150.
13. Silay MS, Danacioglu O, Ozel K, Karaman MI, Caskurlu T. Laparoscopy versus robotic-assisted pyeloplasty in children: preliminary results of a pilot prospective randomized controlled trial. World J Urol. 2020 Aug;38(8):1841-1848. doi: 10.1007/s00345-019-02910-8. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31435732.

Renal/Üreter ve Toplayıcı Sistem Anomalileri

Gökçe KARLI, Özay ÖZGÜR, Kaya HORASANLI

92 Bölüm

RENAL SAYI ANOMALİLERİ

Bilateral ve Unilateral Agenezi

Üriner ve genital sistemin embriyonik gelişimi birbiri ile yakın ilişkidedir. Bu nedenle böbreğin konjenital anomalileri ile genital sistem malformasyonları sık birliktelik gösterir. Embriyonik böbrekler, gonadlar ve mezonefrik kanallar, ara mezodermden (intermediate mezoderm) kaynak alır. Böbreğin intermediate mezodermden gelişimi pronefroz, mezonefroz ve metanefroz aşamalarından oluşur. Metanefroz metanefrik blastem ve üreter tomurcuğundan meydana gelir. Mezonefrik kanal (Wollf kanalı) üzerinde üreter tomurcuğunun gelişimi metanefrik blastem tarafından uyarılır. Üreter tomurcuğu metanefrik blasteme dokunarak gelişmesini sağlar iken blastem içerisinde dallanarak toplayıcı sistemi ve pelvisi oluşturur. Bu normalde 5-7. gebelik haftalarında (GH) gerçekleşir. Kalıcı böbreklerin gelişmesi için sağlıklı bir üreter tomurcuğu, metanefrik blastem ve bunların düzenli etkileşimine ihtiyaç vardır. Renal agenezi üreter tomurcuğunun Mezonefrik kanaldan gelişiminde veya üreter tomurcuğu ile metanefrik blastem arasındaki etkileşimde meydana gelen aksaklıkların sonucunda oluşur. Etkilenen bireylerin %50'sinden fazlasında tam üreteral atrezi gözlenir. Mezonefrik kanal yapılarının mesane tabanıyla birleşememesi nedeni ile trigon varsa bile, az gelişmiştir. Mesane eğer oluşmuşsa hipoplaziktir. Konjenital renal anomaliler arasında bebeği en çok etkileyen anomali bilateral renal agenezidir (BRA). Nadir görülmekle beraber ileri anne yaşı görülme riskini arttırır. İlk kez Wolfstrigel 1671 yılında BRA'yı tanımlamış olsa da sendrom 1946 yılında Potter tarafından ayrıntılı olarak tariflenmiştir. 4800-5000 doğumda bir görülür. Vakaların %75'i erkektir. Otozomal resesif kalıtım gösterir. BRA'li çocukların aileleri tarandığında %4.5 unilateral, %3.5 bilateral renal agenezi saptanmıştır. Bu nedenle tanı konulduğunda aile bireylerinin de taranması önerilmektedir. Özofagus atrezisi, Frazer sendromu, Klinefelter sendromu ile birlikte görülebilir. Gebeliğin son dönemlerinde amniyon sıvısının büyük

çoğunluğunu fetal idrar oluşturur. Bilateral böbreklerin yokluğu amniyon sıvısında ciddi şekilde azalmaya yol açar. Etkilenen infantlar, düşük doğum ağırlıklıdır ve intrauterin gelişme geriliği gösterir. İnfantların tipik yüz görünümü ve ekstremite anomalileri mevcuttur. Yanakların üzerinde belirgin uzanan epikantal katlantı vardır ve derileri tipik olarak gevşektir. Yaşlı gibi görünürler. Basık burun, düşük kulak bulunur. Büyük ve pençe eller, ekstremitelerde aşırı fleksiyona bağlı eğrilikler görülebilir. Alt ekstremitenin yapışık tek uzuv halinde olduğu nadir duruma Sirenomelia adı verilir. En çok etkilenen ise akciğer gelişimidir. Pulmoner gelişim için amniotik sıvı şarttır. Torasik kafesin kompresyonu, akciğer genişlemesinin önlenmesi, prolin gibi renal faktörlerin üretilmemesinden ileri gelmektedir. Lumbar meningomyelosel, Arnold-Chiari malformasyonu, hidrosefali eşlik edebilir. Vakaların %43'ünde inmemiş testis bulunur. Çoğu vakada vaz deferens normaldir. Bununla beraber skrotum agenezisi, penil agenezi, hipospadias da görülebilir. Bu sendrom kadınlarda daha nadir olsa da, görüldüğünde, daha yüksek insidansla genitoüriner anomaliler ile birliktelik gösterir. Overler hipoplaziktir veya yoktur. Uterus çoğunlukla az gelişmiş veya bikornuattır, tamamen agenetik de olabilir. Vagina kısa, kör bir kese halinde ya da yoktur. Her iki cinste de adrenal bez gelişmiş ve çoğunlukla normal lokalizasyondadır. Prenatal ultrasonografide ikinci veya üçüncü trimesterde ciddi oligohidroamniyoz ve renal parankimin görülememesi ile tanı konulabilir. Tanı kesinleştiğinde gebeliğin sonlandırılması gündeme getirilebilmektedir. Etkilenen infantların %40'ı ölü doğar. İlk 24 saat sonrasında mesanede distansiyon olmadığı halde hastanın anürik olması tanı açısından değerlidir. BRA'lı infantların çoğu ilk 24-48 saatte pulmoner hipoplaziye bağlı solunum sıkıntısı nedeni ile kaybedilir. Tanıdan şüphelenildiğinde renal ultrasongrafi en efektif tetkiktir. Renal ektopiden ayrım için sintigrafiden yararlanılabilir. Günümüzde BRA'da prenatal dönemde amniyon sıvı infüzyonu yapılarak doğurtulan ve pulmoner hipoplazinin görülmediği, periton diyalizi ile yaşatılmaya çalışılan vakalar literatürde bulunmaktadır. Unilateral renal agenezi (URA) 1200 canlı doğumda bir görülür. Sporadik ya da bir sendromun parçası olabilir. Kromozom anomalileri, Kallman sendromu, Turner sendormu, Poland sendromu, Frazer sendromu gibi birçok sendromla birlikteliği gösterilmiştir. Vacterl (vertebral, ano-rektal, kardiyak, trakeoözofageal, renal ve ekstremite (limb) anomalileri) veya MURCS (müllerian kanal aplazisi, uterin hipoplazi, renal aplazi, servikotorasik somit anomalisi) ile görülebilir. BRA'ya göre daha sık görülmesine rağmen genellikle tanı alması kolay olmaz, insidental yakalanır. Erkek/kız oranı; 1.8:1'dir; solda daha sıktır. Mevcut böbrek kompansatuvar olarak hipertrofiktir. Vakaların %60'ında aynı tarafta üreter ve trigonda orifis görülmez. Karşı taraftaki böbrekte anomali olasılığı yüksek değildir ancak üreteropelvik bileşke darlığı (UPD) (%11), üreterovezikal darlık (UVD) (%7), vezikoüreteral reflü (VUR) (%30) gibi anomaliler görülebilir. Genital sistem anomalileri sıklıkla eşlik eder. URA, erkeklerde sık görülmesine rağmen; genital

sistem anomali birlikteliği kadınlarda daha sıktır. Erkeklerde Mezonefrik kanaldan gelişmiş epididim, vas deferens, seminal vezikül, ampulla ve ejakulatör kanal agenezisi; kadınlarda ise en sık unikornu veya bikornu uterus, tek veya duplike serviks, vajinal duplikasyon veya atrezi görülür. Bu anomalilerle, hematokolpos-hidrokolpos ile başvuran hastanın incelemesi sırasında karşılaşılabilinir ve böylelikle renal agenezi tanısı erken dönemde konulabilir. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser sendromu olarak bilinen vajinanın komplet agenezisi ya da hipoplazisi sıklıkla renal ageneziye eşlik eder. URA tanısı doppler ultrasonografi (USG) ile konulduktan sonra sintigrafi ile kesinleştirilebilir. Hastaların takibinde karşı böbrekte sık görülen VUR açısından dikkatli olunmalı, gereğinde işeme sistoüretrografisi (İSUG) çekilmelidir. Soliter böbrekte hiperfiltrasyona bağlı hipertansiyon riski altında olan bu hastalara yılda birkez kan basıncı, proteinüri, glomerüler filtrasyon oranı, kan üre ve kreatinin değeri açısından kontrol önerilmelidir.

Sayıca Fazla Böbrek

Normal anatomik pozisyonunda ve büyüklükte olan iki böbreğin haricinde, kendisine ait damar yapısı ve toplayıcı sistemi olan, ayrı bir kapsülle sarılmış bir veya daha fazla böbrek sisteminin bulunmasına denir. Nadir görülür. Sıklıkla solda saptanır. Kadın erkek oranı birbirine eşittir. Mezonefrik kanaldan, birden fazla üreter tomurcuğu oluşması ya da tek bir üreter tomurcuğunun erken dallanması sonucu geliştiği düşünülmektedir. Genellikle ipsilateral böbreğin kaudalinde yer alır ve boyutu küçüktür. Üreteri aynı taraftaki böbreğin üreterinden ayrı (%50) veya bifid üreter (%50) şeklinde olabilir. Üreteri mesaneye ektopik açılım gösterebilir ve buna bağlı olarak inkontinans hastanın ilk başvuru şikayeti olabilir. Ağrı, üriner enfeksiyon, ateş, hipertansiyon, batında palpabl kitle diğer başvuru şikayetleridir. Ortalama tanı yaşı 36'dır. Tanımlanmış vakaların %75'i otopside tanı almıştır. Tanıda USG, İSUG, manyetik rezonans ürografi kullanılır iken böbreklerin fonksiyonları da sintigrafi ile değerlendirilebilir. Sistoskopi ise üreter orifislerinin sayısının ve ektopi açısından lokalizasyonunun belirlenmesinde yararlıdır.

ROTASYON ANOMALİLERİ

Böbreğin yukarı doğru göçü, 6. GH'da başlar, 9. GH'da renal fossada tamamlanır. Bu yükseliş sırasında 90 derece mediale rotasyon yapar. Normal bir erişkin böbrekte, renal pelvis mediale, kaliksler laterale doğru yönlenir. Bu rotasyonun tamamlanamaması ile rotasyon anomalileri ortaya çıkar. Rotasyonu sağlayan mekanizmalar net aydınlatılamamıştır. Çoğunlukla ektopik ya da atnalı böbrek gibi anomalilere eşlik eder, nadiren izole görülebilir. Campell, 939 otopside 1 saptarken; Smith ve Orkin, hastane başvurularında oranını 1/390 olarak belirtmiştir. Erkeklerde daha sıktır, her 2 tarafta eşit görülür. Turner sendromunda görülme sıklığı artmıştır. İsimlendirilmesi pelvisin konumuna göre yapılır.

Ventral Pozisyon

En sık görülen şeklidir. Pelvis önde, kaliksler arkadadır. Sıklıkla böbrek hiç rotasyon

yapmamıştır; nadiren 360 derece rotasyon sonucunda da görülebilir. Rotasyonun kısmi gerçekleştiği forma ise ventromedial rotasyon denir.

Dorsal Pozisyon

En nadir pozisyondur. Böbreğin 180 derece rotasyonuna bağlı olarak pelvis parankimin arkasındadır.

Lateral Pozisyon

Böbreğin 180 ile 360 derece arasında ya da ters yönde 180 derece rotasyon yapması sonucunda oluşur. Pelvis lateralde, parankim medialdedir. Böbrek disk şeklinde, üçgen veya oval olabilir. Fetal lobülasyon artışı görülebilir. Böbrek fibröz bir doku ile sarılı olabilir. Bu durumda gerek pozisyon gerekse de böbreği çevreleyen fibröz dokular nedeni ile pelvis drenajında azalma, enfeksiyon, taş oluşumu meydana gelebilir. Malrotasyonun kendisi böbrek fonksiyonlarını bozmaz, komplike olmamış vakaların tedavisinde ek girişime gerek yoktur.

Malrotasyone Böbrekte Cerrahi Yaklaşım

Taş, üreteropelvik darlık, ve tümör nedeni ile cerrahi uygulanacak malrotasyone böbreğe sahip hastalar da, aberran damar yapılarının ve anatominin net aydınlatılması için cerrahi öncesinde Bilgisayarlı Tomografi (BT) anjiyografi çekilmesi komplikasyon gelişme riskini azalacaktır. Dorsal lomber insizyon gereken olgularda rotasyon anomalisi varlığının komplikasyon gelişme riskini arttırdığı; rotasyon derecesine bağlı olarak bazı vakalarda anterior yaklaşıma geçildiği bildirilmektedir.

YUKARI ÇIKIŞ ANOMALİLERİ

Böbrekler gelişimi esnasında 6-9. GH'lar arasında renal fossaya doğru çıkış yapar. Eğer bu yükselişi gerçekleştiremez ve olması gereken yerin haricinde yerleşirse ektopik böbrek adını alır. Etyolojisi net açıklanamamıştır. Otopsi serilerinde 1/900 oranında ve her 2 cinsiyette eşit görülür. Ancak yaşam boyu kadınlarda daha sık tanı alır. Solda daha sıktır, bilateral olma olasılığı %10'dur.

Basit Renal Ektopi

En sık rastalanan ektopik yerleşim pelvistir. Genellikle asemptomatik olmasının yanında karın ağrısı, idrar yolu enfeksiyonu, eşlik edebilecek ektopik üreter nedeni ile inkontinans, başvuru sebebi olabilir. Pelvik böbrekler; böbreğin anormal pozisyonu, üreterlerin pelvise yukardan girmesi, aberran damarların baskı yaparak idrar drenajını bozması nedeni ile hidronefroz ve taş gelişimine yatkındırlar. Ektopik böbrekli çocuklarda %30 oranında VUR görülebilir. Ayrıca böbreklerin kot koruması altında olmaması nedeni ile travmaya açıktırlar.

Torasik Böbrek

En nadir ektopi lokalizasyonudur. Böbreklerin kısmen veya tamamen diyafragmanın üzerinde yerleşmesine denir. Otopsi serilerinde 1/13000 oranında saptanmıştır. Erkeklerde ve solda biraz daha sık görülür. Patofizyolojisi net aydınlatılamamıştır. Oluşumunun diafragma kapanmasındaki gecikmeden mi, diafragmanın kapanmasından önce böbreğin hızla yükselmesinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. Diafragma hernileri ile birlikteliği nadir

olması nedeni ile mezonefrik dokunun kaudal migrasyonunda gecikmeden kaynaklandığı öne sürülmüştür. Akciğer filminde hemi-diafragma hafif yüksek izlenir. İntravenöz piyelografi, renal sintigrafi, BT ve MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) ürografi ile tanı kesinleşitirilebilir. Pelvik ektopiden farklı olarak nadiren hidronefroz gelişir. Adrenal bez tipik olarak normal lokalizasyonundadır. Çoğunlukla asemptomatiktir. Tanı alan hastalarda taşa veya hidronefroza bağlı ağrı, dirençli öksürük, ateş, solunum sıkıntısı, böbrek renal hücreli kanserine bağlı paraneoplastik sendrom gibi semptomlar görülebilir. Torasik böbrek olan hastalarda cerrahi planlandığında renal vasküler yapılar ile komşu organ ve damarlanmalar, MRG anjiografi ile iyi tetkik edilmelidir.

FÜZYON ANOMALİLERİ

AT NALI BÖBREK :

At nalı böbrek, en sık görülen füzyon anomalisi olup insidansının 1/400-1/1800 olduğu rapor edilmektedir. Vakaların %90'ından fazlasında, her iki böbreğin alt polden birleştiği görülür. At Nalı böbrek anomalisi, böbreğin pozisyonu, rotasyonu ve vasküler beslenmesindeki anormallikler ile karakterizedir. At nalı böbrekler, vertebranın her iki tarafında renal hilustan idrar kesesine çaprazlanmamış üreterlerle kaynaşmış dinamik bir renal yapı olarak tanımlanmaktadır. İki renal kitleyi birbirine bağlayan istmus, orta hatta veya lateralde yer alabilir. Asimetrik bir yapı ile sonuçlanabilir. Bu böbreklerin %70'i sola baskın yerleşimli olup %80'i renal parankimden oluşurken, geri kalanı fibröz bir banttan oluşur. Vakaların %90'dan fazlasında alt polde füzyon olurken çok az kısmında üst polde füzyon gelişebilir. Pelvis ve üreterler at nalı böbrekte öne yerleşimlidir. İstmusu ventral olarak çaprazlarlar. Çok nadiren pelvis, anteromedialde olabilir ve bu durum füzyonun bir miktar rotasyon gerçekleştikten sonra oluştuğunu düşündürmektedir. İstmus genellikle hacimli olup kendi kanını sağlayan parankimatik dokulardan oluşur. Bazen renal dokuları yaklaştıran dayanıksız bir fibröz doku şeklinde de olabilir. İstmus L3-L4 vertebralara bitişik olup aortadan köken alan inferior mezenterik arterin altında görülür. Genellikle aorta ve vena kavanın önünde uzanırken, aorta ve inferior vena kavanın arasında ya da arkasında uzandığı da rapor edilmiştir. Ayrıca anomalili böbrekler sakral promontoryumun aşağısında ve pelviste mesane arkasında yerleşimli olabilir. Kaliksler normal ancak atipiktir. Böbrekler dönmediği için kaliksler arkayı gösterir ve her pelvisin ekseni dikey ya da oblik olarak kalır. Üreterler renal pelvise yüksek giriş yapabilir ve tamamlanmamış rotasyon sebebiyle laterale uzanabilir. Genellikle üreterler mesaneye normal giriş yaparken ektopik üreter, duplikasyon ve retrokaval üreter gibi anormallikler gözlenebilir. At nalı böbrekte damarlanma yapısı değişkenlik gösterir. Her parçaya tek bir arter, ven girişi görülebilir. Her iki böbreğe tek bir arter girişi de izlenebilir. İstmus alt polün damarlanması ise hem renal arterden hem de kendisine ait damardan olabilmektedir.

ETYOLOJİ:

At nalı böbrek için kesin bir genetik geçiş ispatlanamamıştır. Çeşitli etyolojik faktörlerin at nalı böbrek gelişimine neden ola-

bileceği belirtilmektedir. Alt kutupların füzyonu, gebeliğin çok erken fazında nefrojenik hücrelerin anormal göçü esnasında gerçekleştiği düşünülmektedir. İnferior mezenterik arterin istmusu tıkadığı ve daha fazla yükselmeyi engellediği varsayılmaktadır.

EŞLİK EDEN ANORMALLİKLER :

At nalı böbrek ile ilişkili birçok konjenital anomali ve sendrom bulunmaktadır. At nalı böbreği olan yetişkinlerdeki konjenital malformasyon insidansı %3,5 iken çocuklarda at nalı böbrek ile ilişkili anomaliler daha yaygındır. Yenidoğanda eşlik eden anomaliler daha sıktır. Yenidoğan ve yaşamın ilk yılında ölenlerde, 78% oranında eşlik eden anomali saptanmıştır. Tek yumurta ikizlerinde ve aynı aile içinde birkaç kardeşte at nalı böbrek bildirilmiştir. At nalı böbrek ile ilişkili anomaliler erkeklerde daha yaygındır. Nöral tüp defektli çocukların %3'ünde at nalı böbrek saptanabilmektedir. Eşlik eden anomali at nalı böbrekte %22 oranındadır. En sık etkilenen organ sistemi gastrointestinal, iskelet, kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemidir. Anorektal malformasyonlu çocuklarda VATER (vertebral, anorektal, trakeaözefageal fistül, renal) sendromunun bir parçası olarak karşımıza sıklıkla çıkabilmektedir. Turner sendromluların %60'ında görülebilmektedir. Genitoüriner sistem anomalileride, at nalı böbreğe eşlik edebilir. Hipospadias ve inmemiş testis (%4), bikornuat uterus anomalilerinde (%7) görülebilir. Vezikoüreteral reflü (VUR) (%10-%80), Üreteropelvik bileşke darlığı (UPBD) %25 sıklıkta olup semptomatik hastalarda en sık görülür. Hastaların %20 kadarında üreter duplikasyonu görülebilir. %36 oranında taş eşlik edebilir. Çok düşük oranda obstrüktif hidronefroz insidental olarak at nalı böbrek açığa çıkarabilir. Multikistik displazi, üreterosel, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı yine rapor edilmiştir. Böbrek taşları yaygın olarak görülür ve bu durum hastaların 1/3'ünde metabolik anormallik eşlik eder. Kanser genel popülasyona göre daha sık eşlik etmektedir.

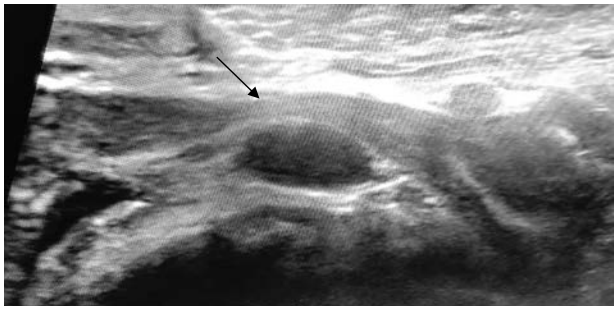
SEMPTOMLAR:

Olgular, %50 oranında asemptomatik olup otopsilerde tesadüfen saptanır. Semptomlar genellikle hidronefroz, enfeksiyon ve taş ile ilişkilidir. En yaygın semptom, alt lomber bölgeye yayılan belirsiz karın ağrısıdır. İYE, vakaların %30'unda görülebilir. %20 -%80 oranında taş bildirilmiştir. Hidronefrozlu ya da hidronefrozsuz palpe edilen kitle şeklinde belirti verebilir.

TEŞHİS VE RADYOLOJİK GÖRÜNÜM :

Düz radyografide klasik radyolojik olarak, böbrekler aşağıda vertebral kolona yakın yerleşimli, dikey ya da dışa doğru eksene sahip alt kutuplar normal böbrekten daha medial yerleşimlidir. Böbrekler perinefritik yağ dokularının sınırları ile tasvir edilebilir. Perinatal ultrasonografi at nalı böbreği tespit edebilir. Doğum sonrası yapılan ultrasonografi ile alt polün birleştiği orta hatta istmus çok ince bir fibröz bant görünümde olmadıkça rahatlıkla saptanabilir. Ultrasonografi özellikle çocuklarda ve zayıf hastalarda orta hatta kraniokaudal eksende bakılır. Radyonüklid görüntüleme at nalı

At Nalı Böbreğe ait İstmus Ultrasonografi Görüntüsü:



Resim 1. 5 yaşındaki kız çocuğa ait at nalı böbreği aort üzerinden çaprazlayan, fibrotik bant şeklindeki istmus ultrasonografi görüntüsü (Şişli Etfal EAH Pediatrik Üroloji arşivinden)

böbreğin anormal aksını görüntüleyebilir. İstmus, eğer işlevsel bir parankim içeriyorsa yine gösterebilir. BT ve MRG Ürografi, istmus ve hidronefrozu değerlendirmede kullanılabilir. MR Anjiyografi ise operasyon öncesi anatomiyi tanımlamak için yine faydalı olabilir.

EŞLİK EDEN ANOMALİLERİN TEDAVİSİ :

At nalı böbreğe eşlik eden üreteropelvik bileşke darlığı (UPBD), daha çok üreterin yüksek insersiyosu sonucu ya da damarların dış basısı ile oluşur. Birçok anormallik, cerrahi ile düzeltilir. At nalı böbrekte UPBD en sık cerrahi endikasyon gerektiren anomalidir. Vezikoüreteral reflü (VUR) tedavisi normal böbreğe sahip çocuklarla aynıdır. Eski dönemde üreterin istmusu çaprazlamasını engellemek için, istmusun rutin bölünmesi önerilirken günümüzde istmusun obstrüksiyona katkısı olmadığı saptanmış ve sonuç olarak bölünmesi önerilmemektedir. Tek taraflı operasyonlar için ekstraperitoneal flank yaklaşımı kullanılır. Bilateral işlem gerektiren hastalarda bilateral işlemlere izin vermek için transperitoneal yaklaşım tercih edilebilir. İstmektomi ve lateropeksi ile Anderson-Hynes pyeloplastinin at nalı böbreklerde UPBD tedavisinde etkili bir yaklaşım olduğu belirtilmektedir. Asemptomatik hastalara operasyon önerilmemektedir.

PROGNOZ:

At nalı böbrek, daha çok hastalık ve sendromlara eşlik eder. At nalı böbrek saptandıktan ortalama 10 yıl sonra %60 kadarının asemptomatik kaldığı, %13'ünün persistan üriner sistem enfeksiyonu geçirdiği ve %17'sinde taş geliştiği görülmektedir. At nalı böbrek ile böbrek kanserleri arasında ilişki olduğu belirtilmektedir. İnsidansı normal popülasyona göre daha fazla olmasada vakaların yaklaşık yarısında renal hücreli karsinom saptanmaktadır. Renal pelvis tümörü, Wilms tümörü, sarkoma ve karsinoid tümörler saptanabilmektedir. At nalı böbreklilerde, Wilms tümörü insidansı normal popülasyona göre artış göstermektedir. İstmustan da köken alabilmektedirler. Renal kanserlerin büyük çoğunluğu, renal pelvis tümörleri hariç istmustan kaynaklanabilmektedir. At nalı böbrek pelvik girişin üzerinde olduğundan gebelik veya doğumu etkilemektedir. Erişkin polikistik böbrek hastalığında renal yetmezlik gelişi-

mi at nalı böbreklilerde daha fazla değildir. At nalı böbrek bütün halde ya da parçalanarak üreter ve damarların anatomisine göre iki alıcıya implante edilebilir.

BÖBREĞİN KİSTİK HASTALIKLARI

Renal kistik hastalıklar kalıtsal, kalıtsal olmayan ve edinilmiş olarak geniş bir spektruma sahip olabilen ve multidisipliner yaklaşım gerektiren hastalıklardır. Ultrasonografi kullanılarak ve aile öyküsü, klinik özelliklerine bakılarak renal kistlerin ayırıcı tanısı ve teşhisi yapılmalıdır. Ultrasonografi ile renal kortex, medulla, kortikomedüller ayırım, boyut ve kist sayısı tanımlanabilir.

SINIFLAMA

KALITSAL

- Otozomal resesif (infantil) polikistik böbrek hastalığı
- Otozomal dominant (erişkin) polikistik böbrek hastalığı
- Genç nefronofitizis ve medüller kistik hastalık kompleksi
- Genç nefronofitizis (otozomal resesif)
- Meduller kistik hastalık (otozomal dominant)
- Konjenital nefrozis (familyal nefrotik sendrom) (otozomal resesif)
- Familyal hipoplastik glomerulokistik hastalık (otozomal dominant)
- Multiple malformasyon sendrom ve renal kist (tuberoz sklerozis, von Hippel-Lindau)

KALITSAL OLMAYAN

- Multikistik böbrek (multikistik displastik böbrek)
- Benign multilokular kist (kistik nefroma)
- Basit kist
- Meduller sünger böbrek
- Sporadik glomerulokistik böbrek hastalığı
- Kazanılmış renal kistik hastalık
- Kaliseyal divertikulum (pyelojenik kist)

DİSPLAZİ VE MULTİKİSTİK BÖBREK:

Yenidoğanın multikistik böbrek hastalığı genellikle tek taraflı ve sol yerleşimli olup düzensiz, lobule kistik kitle ile karakterizedir. Üreter genelde atrezik ya da olmayabilir. Nefron ve toplayıcı sistemin hatalı birleşimi ile meydana gelmektedir. Multikistik displastik böbrek yenidoğanlarda yaklaşık 1:2400-1:4800 sıklıkta görülmektedir. Vakaların büyük bir çoğunluğunda etkilenmeyen taraftaki böbreğin kompansatris hipertrofisi ile seyreden bir süreçtir. Multikistik displastik böbrek, fonksiyonel böbrek dokusu ve tanınabilir glomerul yapısı olmayan bir yapıdadır. Tek taraflı ve non-fonksiyonedir. Çift taraflı ise yenidoğan döneminde yaşam beklentisi kısa olur. Malforme doku birbiri ile ilişkisiz çeşitli boyutta kistler ve displastik tubuler epitelyum içerir. Etiyoloji tam olarak bilinmese de, üreteral tomurcuk ile metanefrik blastem arasında anormal bir sinyal iletimi olduğu düşünülmektedir. %25'e kadar ürolojik anormallik eşlik edebilir. Renal hipoplazi/displazi, üreteropelvik bileşke darlığı,

veziko-üreteral reflü eşlik edebilir. Tedavi olarak karşı böbrekte kompansatris hipertrofi olması ve sağlıklı kalması ve böylelikle displastik böbreğin fonksiyon kaybını telafi etmesinin takibidir. Multikistik displastik böbrekler, kanser ya da hipertansiyon riski taşımazlar. Hastaların erişkin yaşa kadar takibi önerilmektedir.

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIKLARI:

Otozomal dominant polikistik hastalık (ODPBH) en yaygın genetik geçişli hastalık olup, insidansı 1000 canlı doğumda 1-2 arasındadır. Fenotipik olarak en az 3 benzer, fakat genetik olarak farklı antiteler içerir. PKD1 geni 16. kromozomun kısa kolunda, PKD2 geni 4. kromozomun uzun kolunda yerleşimli olup, PKD3 geni tam olarak tanımlanamamıştır. PKD1 en sık ilişkili gen olup hastaların %85'ini etkilemektedir. PKD1 (polisistin-1) ve PKD2 (polisistin-2) genlerinde gelişen mutasyon sonucu oluşmaktadır. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı her yaşta görülebilir. ODPBH genellikle yetişkinlikte ortaya çıkar ancak daha büyük çocuklarda ve genç erişkinlerde klinik semptomlara yol açabilir. En sık 4. ve 5. dekatta izlenmektedir. Çocukluk çağında ya da genç erişkinlerde de semptomatik olabilmektedir. Pozitif aile hikayesi olan çocuklarda insidental olarak görüntülemelerde, hipertansiyon veya üriner sistem enfeksiyonunun bir parçası olarak saptanabilmektedir. ODPBH daha çok genişlemiş böbreklerden oluşur ve her iki böbrekte dış yüzeyde çeşitli boyutlarda kistler bulunur. Bunlara ek olarak kalınlaşmış membran ile perikistik interstisyel fibrozis ve epitelyal hiperplazi ile ilişkili kistler malign transformasyon riski taşırlar. Klinik bulgular PKD1 ya da PKD1 gen mutasyonlarına bağlıdır. PKD1 mutasyonu pulmoner hipoplazi ile sonuçlanan Potter hastalığına sebep olurken PKD2 mutasyonları asemptomatik olarak ultrasonografide ortaya çıkabilmektedir. Yetişkin dönemde karın ağrısı, renal kitle, minör travma sonrası gross hematüri, üriner sistem enfeksiyonu, perinefrik abse, nefrolitiyazis, kanama, kronik piyelonefrit, sepsis, hipertansiyon hatta abdominal ya da inguinal herniye sebep olabilirler. Bazı hastalar kist hemorajisine bağlı olarak kapsülde gerilmeye bağlı veya çevre organlara bası sebebiyle flank, bel ağrısı ile başvurabilir. Bazı ekstrarenal belirtiler yaşamın ilk yılında olabilmektedir. PKD1 mutasyonları ile serebral anevrizmalar, mitral kapak prolapsusu, endokardiyal fibroelastoz, diyastolik disfonksiyonla birlikte artmış sol ventrikül kitlesi ve/veya yumurtalık kistleri oluşabilir. Görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi kullanılmaktadır. Çocukta 15 yaşa kadar, pozitif aile öyküsü ve ultrasonografide 1 adet kist yüksek oranda ODPBH'yi öngörebilir. Tedavisi esas olarak komplikasyonların tedavisidir. ACE inhibitörleri ile hipertansiyon tedavi edilir. Total böbrek hacmi ile hastalığın progresyonu belirlenir.

OTOZOMAL RESESİF POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI:

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, ağır, erken başlangıçlı bir kistik hastalık olup birincil olarak böbrek ve bilier yolları kapsayabilir. Fenotipik ekspresyon

ve yaş değişken olabilir. İnsidansı canlı doğumda 1: 20000 oranındadır. Hayatı tehdit eden klinik bulguları vardır. Yenidoğanların %50'si erken dönemde kaybedilmektedir. Etkilenen yenidoğanların %33'ünde ekojenik büyümüş böbrekler saptanır. ORPBH'de ölüm sebebi olarak %64-80 oranında kalp yetmezliği de gösterilmiştir. Perinatologlar, gastroenterologlar, nefrologlar tarafından multidisipliner yaklaşımla yönetilmelidir. Herhangi bir segment, nefron ya da toplayıcı sistem etkilenebilir. Kromozom 6 (PKHD1) gen mutasyonları bulunur. Kromozom 6'nın kısa kolunda kodlanan fibrosistin/poliduktin proteindeki problemden kaynaklanmaktadır. Bu protein normalde bilier, böbrek kanallarında ya da siliyalarda epitelyum hücrelerde eksprese olur. Burada oluşan bir disfonksiyon, renal toplayıcı sistemde ve hepatik sistemde anormalliklere sebep olarak duktal malformasyonlara, intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarında kistik dilatasyonlara ve periportal fibrozise sebep olmaktadırlar. Konjenital hepatik fibrozis, bilier disgenesiz ise ekstrarenal bulgulardır. ORPBH, obstrükte olmayan bilateral simetrik dilatasyon ve renal toplayıcı sistemin %10-90'ında genişlemeye sebep olabilir. Hastalar değişik varyasyonlarda renal disfonksiyonla başvurabilir. Bilateral simetrik genişlemiş hiperekojen böbrekler, azalmış kortikomedüller diferansiyasyon tipik olarak 30. haftada prenatal dönemde de izlenebilir. Oligohidramniyöz, pulmoner hipoplazi ve Potter yüzü görünümüne sebep olurlar. Antenatal saptanamaz ise yenidoğan döneminde %70-80 renal fonksiyonlarda bozulma saptanır. Daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde portal hipertansiyon, hepatik fibrozis ve sonuç olarak hepatomegali, hipersplenizim, variköz kanamalar gelişir. Çocukların çoğunda son dönem böbrek yetmezliği oluşur. Dilate tubuller hiperekojeniteye sebep olmaktadır. Antenatal görülemediyse, neonatal dönemde genişlemiş, yumuşak, diffüz ekojenik böbrekler izlenir. Tedavide klinik duruma göre tek taraflı ya da bilateral nefrektomi yapılabilir. Büyük miktarda solunum sıkıntısı veya gelişim geriliği olanlar operasyona ihtiyaç duyabilir. Sistemik hipertansiyon, sıvı yükü, elektrolit dengesi de tedavi edilmelidir. Destek tedavisi ile asit baz dengesi sağlanabilir. Hepatik komplikasyonlar, endoskopik skleroterapi gibi yöntemlerle sağlanabilir. Tedavi edilemeyenlere karaciğer-böbrek transplantasyonu uygulanabilir.

JÜVENİL NEFRONOFİTİZİS VE MEDÜLLER KİSTİK HASTALIK KOMPLEKSİ:

Jüvenil nefronofitizis, otozomal resesif bir hastalık olup çocuklarda %10-20 oranında böbrek yetmezliğinden sorumludur ve son dönem böbrek yetmezliğine sebep olur. Medüller kistik hastalık, yine otozomal resesif geçişli olup erken yetişkinlik dönemde ortaya çıkar. Poliüri, polidipsi, hipertansiyon bu hastalıkların klinik özellikleridir. Her iki hastalıkta benzer histolojik görünüme sahip olup, ağır interstisyel nefrit mevcuttur. Birçok hastada kortikomedüller bölgede kist görülür. Çok küçük olduklarından ultrasonografi tespit edemeyebilir. Başlangıçta spesifik olmayan semptomlar bulunur. Teşhiste BT ve MRG sensivitesi daha yüksektir. Tedavisi destek tedavisidir. Elektrolit dengesi sağlanmalıdır. İleri dönemde diya-

liz ve transplantasyon göz önünde bulundurulmalıdır.

MEDÜLLER SÜNGER BÖBREK:

Medüller sünger böbrek, papiller toplayıcı sistemin dilatasyonu ile birlikte böbreğin süngerimsi yapıya benzemesi sonucu oluşan bir yapı olup 1:5000-1:20000 arasında görülmektedir. Genellikle asemptomatik seyirde olup genetik geçiş yoktur. Uzun dönemde hiperkalsiüriye sebep olarak nefrokalsinozis gelişir. Tekrarlayan idrar yolları enfeksiyonu görülür. Kistik değişliklikler, medullada özellikle papillanın iç kısmında olup korteks etkilenmez. Kist içinde kalsifikasyon gelişir. Renal asidifikasyon bozukluğu sonucu yüksek idrar PH'sı, idrar stazı ile birlikte hiperkalsiüri ve kalsiyum oksalat çökmesi sıktır.

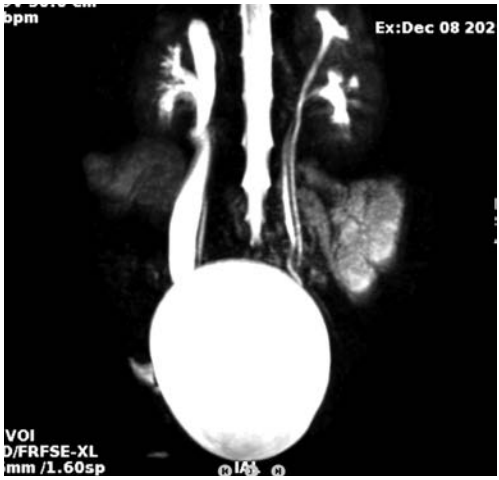
ÜRETER ANOMALİLERİ:

Embriyolojik olarak primitif böbrek oluşumu (mezonefroz), Wolffian (mezonefrik) kanallarla direkt teması gerektirmektedir. Üreter tomurcuğu 4. haftada mezonefrik kanaldan gelişir ve direkt temas yoluyla metanefrik blastemden metanefroz böbrek oluşumunu tetikler. Birden fazla üreter tomurcuğu bağımsız olarak gelişirse mezonefrik kanal ya da üreterin erken çatallanması varsa toplayıcı sistemde çeşitli varyasyonlar ve üreteral duplikasyonları içeren toplayıcı sisteme ait değişik spekturumda anormallikler izlenebilir. Üreter tomurcuk sayısındaki değişim, pozisyon ve gelişim zamanı, anomaliye sebep olabilmektedir. Reflü yani VUR üreter tomurcuğun kaudal yer değişiminden gelişmekte iken, buna karşılık ektopik üreter ve obstrüksiyon kranyal yer değişme sebebiyle gelişmektedir.

ÜRETER DUPLİKASYONU:

En sık görülen üreteral anomalidir. Her iki tarafta eşit olarak etkilenir. Kızlarda, erkeklerden 2 kat daha fazla görülür. Otopsi serilerinde insidansı 1% olsa da görüntüleme yöntemlerinin sık kullanılması ile bu oran %2-4 olarak saptanmaktadır. Birçok duplike sistem hidronefroz ve skar göstermektedir. Obstrüksiyon ve reflü sebebiyle enfeksiyon riski artmaktadır. Tek bir üreter tomurcuğu erken dallanmaya başladığında, 2 üreter tomurcuğu sırasıyla mezonefrik kanaldan ortaya çıktığında, üreterin komplet ya da inkomplet duplikasyonu gelişir. Bifid pelvis duplikasyonun en yüksek seviyesidir ve popülasyonda %10 oranında görülür. 'Y' şeklinde üreter en az görülen şekildir. Tam duplikasyonda, alt böbrek parçasına reflü, böbrek hastalığının en sık sebebidir. Daha kaudal olan üreter tomurcuğu mesanede yan ve kraniyel olarak sonlanır ve daha kısa intramural tüneli bulunur. Üst kutup üreter, mesaneye bitişik veya alt üreterin distalinden girer. Enfeksiyon gelişen duplike sistemi olan çocukların 2/3'ünde reflü saptanmaktadır. Eğer üreter orifisleri hemen bitişik ise üst pol üretere reflü oluşabilir. Üst pol üreteri, distalde mesane boynuna yakınsa submukozal destek olmadığı için reflü olabilir. Duplike sistemde VUR tedavisi tek sistemde olduğu gibidir. Başlangıç tedavisi koruyucu antibiyotiktir. Düşük düzey reflü spontan rezolüsyonu, tek sistemdekine benzer. Distal üreterler ortak vasküler yapıya sahip olup ortak kılıfın mobilizasyonu ve reimplantasyonu yapılır.

Üreter Çift Sistem Görüntüsü:



Resim 2. 7 yaş kız hasta, bilateral duplike sistem MRG Ürografi görüntüsü (Şişli Etfal EAH Çocuk Ürolojisi arşivinden)

ÜRETEROSEL:

Üreteroseller, submukozal üreterin intravezikal kısmından gelişen kistik dilatasyonlardır. Mesane içine, mesane boynuna ya da üretraya uzanabilir. Kadınlarda erkeklere oranla 4-7 kat daha fazla görülür. Üreterosellerin %80'i duplike sistemlerde görülürken, sadece %20'si tek sistemlerde izlenir. 10% oranında bilateral olabilir. Üreteroseller; duplike sistemde, duplike sistemin üst polünü direne ederek, mesanenin daha kaudaline açılan üreter orifisinde bulunurlar. Üreteroseller üretra içine uzanabilirler.

KAYNAKLAR

1. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefer K, Spranger J. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). Arch Gynecol Obstet 2002; 266: 163-7.
2. Andrés-Jensen L, Jørgensen FS, Thorup J, Flachs J, Madsen JL, Maroun LL, et al. The outcome of antenatal ultrasound diagnosed anomalies of the kidney and urinary tract in a large Danish birth cohort. Arch Dis Child 2016; 101: 819-24.
3. Sanna-Cherchi SRavani P, Corbani V, Parodi S., et al. Renal out-come in patients with congenital anomalies of kidney and urinary tract. Kidney Int. 2009;76:528-533.
4. Bianca S1, Ingegnosi C, Ettore g. Reproductive risk factors in unilateral and bilateral renal agenesis. Congenit anım (KYOTO). 2003 Mar;43(1):79-80.
5. Sheldon CR, kim Ed, Chandra P, Concepcion W, Gallo A, et al. Two infants with bilateral renal agenesis who were bridged by choronic peritoneal dialysis to kidney transplantation. Pediatr Transplant.2019;23: e13532.
6. Basile C, De Michele V. Renal abnormalities in Mayer-Rokitansky-Kiister-Hauser syndrome. J Nephrol Jul-Aug 2001;14(4):316-8.
7. Brian A. VanderBrink, Pramod R. Reddy. Anomalies of the upper urinary tract Campbell-Walsh-Wein Urology. Twelfth ed. Philadelphia;2021 p:714-740
8. Schoenwolf G. C, Bleyl SB, Brauer PR. Larsen's Human Embryology. Forth edition, Elsevier, 2009 Development of the urogenital system:479-500.
9. Ingole IV, Ghosg SK. Laterally rotated kidney – a rare congenital anomaly. J Anat Soc India 2005;54(1):19-21
10. Dudek RW. Embryology. Fifth edition, Lipincott, Williams&Wilkins, 2011, Urinary System: 155-170.
11. Patrizi L, Corrado G, Saltari M, Piccione E, Vizza E. Congenital renal malrotation in ovarian cancer surgery: A case report. Gynecol Oncol Case Rep. 2012
12. Zăhoi DE, Miclăuţ G, Alexa A, Sztika D, Pusztai AM, Ureche MF. Ectopic kidney with malrotation and bilateral multiple arteries diagnosed using CT angiography. Rom J Morphol Embryol 2010;51(3):589-92
13. Rouanne M, Le Mandat A, Dorgeret S, PhilippeChomette P, El GhoneimiA. A rare case of ectopic intrathoracic kidney in a 1-year-old child. Urology. 2010 Jul;76(1):57-9
14. Padma S, Pande SR, Sundaram PS. (99m)Tc DTPA renogram indentifies Bochdalek hernia with an intra thoracic kidney as its content. World J Nucl Med. 2014 Sep;13(3):193-6
15. Mensah YB, Forson C. Left thoracic kidney: a rare finding at intravenous urography. Ghana Med J. 2010 Mar;44(1):39-40
16. Ekrikpo UE, Effa EE, Akpan EE. Ectopic thoracic kidney and end-stage renal disease in a 38-year-old nigerian. Case Rep Nephrol. 2013:158494
17. Weizer AZ, Silverstein AD, Auge BK, Delvecchio FC, Raj G, Albala DM, et al. Determining the incidence of horseshoe kidney from radiographic data at a single institution. *J Urol.* 2003;170:1722–6.

18. Cook WA, Stephens FD. Fused kidneys: morphologic study and theory of embryogenesis. Birth Defects Orig Artic Ser. 1977;13(5):327-40.
19. Glodny B, Petersen J, Hofmann KJ, Schenk C, Herwig R, Trieb T, Koppelstaetter C, Steingruber I, Rehder P. Kidney fusion anomalies revisited: clinical and radiological analysis of 209 cases of crossed fused ectopia and horseshoe kidney. BJU Int. 2009 Jan;103(2):224
20. Stroosma OB, Scheltinga MR, Stubenitsky BM, Kootstra G. Horseshoe kidney transplantation: an overview. Clin Transplant. 2000 Dec;14(6):515-9.
21. Kailas P. Bhandarkar, Dinesh H. Kittur, Santosh V. Patil, Sudhakar S. Jadhav. Afr J Paediatr Surg. 2018 Apr-Jun; 15(2): 104–107.
22. Lisa M. Guay-Woodford, John J. Bissler, Michael C. Braun, Detlef Bockenhauer, Melissa A. Cadnapaphornchai, Katherine M. Dell. Consensus expert recommendatıons for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an internatıonal conference, J Pediatr. 2014 Sep; 165(3): 611–617.
23. Anshika Khare, Vinod Krishnappa, Deepak Kumar, Rupesh Raina; Neonatal renal cystic diseases, The journal of maternal-fetal & neonatal medıcıne, 2017.
24. Verghese P, Miyashita Y. Neonatal polycystic kidney disease. Clin Perinatol. 2014;41(3):543–560.
25. Joel F. Koenig, Douglas E. Coplen, Ureteral Obstruction and Malformations, Holcomb and Ashcraft's Pediatric surgery, 54 section page 844-847

İnmemiş Testis (Kriptorşidizm)

Orhan KOCA, M. İhsan KARAMAN

93 Bölüm

GİRİŞ

İnmemiş testis (İT), 1 yaşına gelen erkek çocuklarının yaklaşık %1'inde tespit edilen ve erkek yenidoğan genital organlarını etkileyen en sık konjenital anomalilerden biridir. İnsidansı gestasyonel yaşa bağlı olarak farklılık göstemekte olup, term doğumlarda %1-4.6 oranında iken prematür doğumlarda %1-45 arasında değişkenlik göstermektedir. Kriptorşidik testislerin yaklaşık olarak %70'i ilk 3 ay içerisinde spontan olarak normal lokalizasyonuna inmektedir. Kriptorşidizmin bazı özelliklere göre dağılımı söyledir:

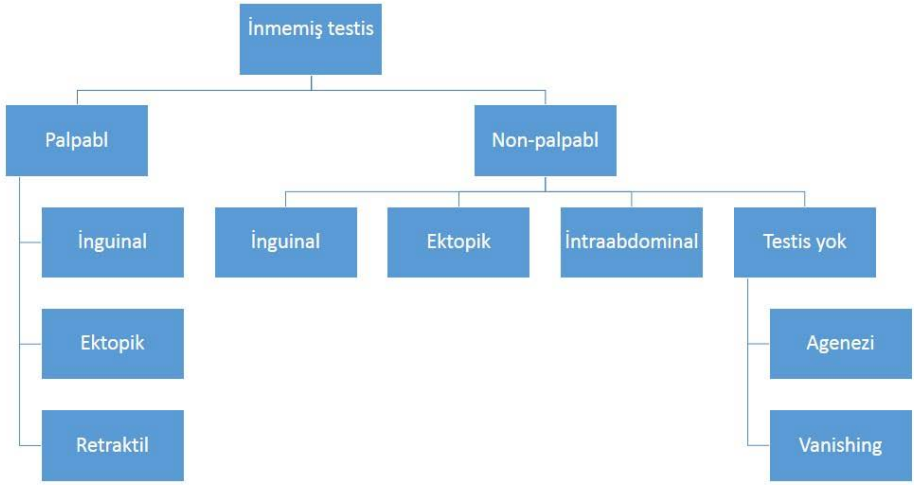
- Palpabl %80, nonpalpabl %20
- Unilateral %68, bilateral %32
- Sağ taraf %70, sol taraf %30

Yunanca "kryptos" (saklı, gizli) ve "orchis" (testis) kelimelerinden türeyen "kriptorşidizm" terimi, skrotumda olmayan testis için kullanılır. Her ne kadar "kriptorşid" ve "inmemiş" sıfatları eşanlamlı gibi kullanılsa da, gerçek böyle değildir. Çünkü kriptorşid testis inmemiş olabileceği gibi, aynı zamanda ektopik veya atrofik/agenetik de olabilir. Galen ve Vesalius döneminden beri bilinen kriptorşidizm, 18. yüzyılda John Hunter tarafından ayrıntılı olarak tanımlanmış olmasına rağmen, bugün bile sebepleri tam anlaşılamamış olan pediatrik ürolojinin en yaygın cerrahi antitesidir.

Bir ya da iki skrotum kompartmanında testis görülmediği zaman, dikkat edilecek en önemli fiziksel bulgu, testisin palpabl olup olmadığıdır. Bu bulgu, klinik yaklaşımı doğrudan etkiler. Palpabl kriptorşid testisler, tüm kriptorşidlerin %80'ini oluşturur ve gerçek inmemiş testis, ektopik testis ve retraktil testis olarak ayrılabilir. %20'lik grubu teşkil eden non-palpabl kriptorşid testisler ise intra-abdominal, atrofik ve agenetik testislerden oluşur.

Kriptorşidizm etyolojisini açıklamak için birçok teori ileri sürülmüştür: 1. Gubernakulumun yokluğu veya anomalileri, 2. Azalmış batın içi basıncı, 3. Testisin konjenital anormalliği 4. Endokrin anormallikler

İnmemiş testis sınıflaması şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1. İnmemiş testis sınıflaması

Palpabl İnmemiş Testis

a. Gerçek inmemiş testis:

Normal embriyolojik iniş yolu üzerinde kalıp, skrotum tabanına inememiş testislerdir. Dolayısıyla batın içinde, inguinal kanalda veya hemen dış inguinal halkanın çıkışında (preskrotal) bulunabilirler. Bir varyasyon olan "sliding testis" çok kısa bir spermatik korda sahiptir ve elle skrotuma çekilip serbest bırakıldığı anda hemen eski anormal pozisyonuna geri döner. Karıştırılmaması gereken bir diğer klinik durum da "ascending testis"tir. Daha önce skrotumda, inmiş pozisyonda bulunduğu bilinirken, genellikle ilkokul çağında inguinal bölgede palpe edilen testisleri ifade eder. Spermatik kordda bulunan bir fibröz kalıntının, çocuk büyürken kordun uzamasına engel olup testisi yukarı çekmesiyle oluştuğu sanılmaktadır. Testisin geri yukarı çıkışı, iyatrojenik olarak bir kasık fıtığı operasyonu sonrasında da görülebilir.

b. Ektopik testis:

Normal iniş yolundan saparak, ipsilateral hemiskrotumdan farklı bir yere yerleşen testistir. En sık görülen ektopik lokalizasyonu Denis-Browne'ın süperfisyel inguinal poşudur. Diğerleri; femoral, pubik, penopubik, penil ve perineal ektopik testislerdir. Testiküler ektopi, muhtemelen, gubernakulumun bir segmentinin aşırı gelişip uzamasından veya skrotal giriş obstrüksiyonundan oluşur. Ektopik testis bulunduğu yere fibröz ataşmanlarla yapıştığından, mutlaka cerrahi tedavi endikasyonu vardır.

c. Retraktil testis:

Normal inişini tamamlayıp skrotuma varmasına rağmen, aşırı aktif kremaster refleksi sebebiyle zaman zaman inguinal bölgeye doğru çekilen testislerdir. Kremaster refleksi, iki yaş üzerindeki bütün erkek çocuklarda mevcut olup, genitofemoral sinirin bir fonksiyonudur. Uyluk iç kısmının elle sti-

mulasyonu ile ortaya çıkarılabilir. Retraktil bir testis normal boyuttadır ve elle rahatça skrotuma indirilebilir. Salıverildiğinde ise, en azından kısa bir süre skrotumda kalır.

Nonpalpabl İnmemiş Testis

a. İntraabdominal testis:

İç inguinal halkanın kapalı ve açık olduğu iki varyantı mevcuttur. Kapalı halka varyantı genellikle Prune-Belly sendromu ile birlikte olur. Açık halka varyantında ise, testis batın boşluğundan inguinal kanala girip çıkabilir ve "peeping testis" olarak adlandırılır.

b. Atrofik testis:

Scott tarafından "vanishing testis" olarak tanımlanan bu durumda, testiküler damarlar ve vas deferens mevcut olup testis yok olmuştur. Etyolojide, genellikle üçüncü trimesterde oluşan in utero testiküler torsiyon sorumlu tutulur.

c. Testiküler agenezi:

Embriyonel hayatta gonadal kabartının şekillenememesi veya kan damarlarının gelişememesi sonucu testis agenezisi meydana gelir. Vanishing testisin aksine, agenezide ipsilateral Müller kanalı yapıları mevcuttur.

EMBRİYOLOJİ:

Testis oluşumu, Y kromozomunun kısa kolundaki SRY (sex-determining region Y linked) geninin varlığıyla, daha döllenme sırasında belirlenir. Bununla beraber, gebeliğin altıncı haftasına kadar, gonadlar başkalaşmadan (çift potansiyelli) kalır. 6. ve 7. haftalarda SRY geni etkisiyle gonadlar testis yönünde başkalaşır. Sekizinci haftaya kadar Sertoli hücreleri gelişir ve Müller kanalının regresyonunu sağlayan MIS (Müllerian inhibitory substance) salgılar. Leydig hücreleri ise, 9. haftadan başlayarak teşekkül eder ve Wolf kanalı gelişimini uyaran testosteronu salgılamaya başlar. Skrotumun da dahil olduğu erkek dış genital yapıları, gebeliğin 10-15. haftaları arasında oluşur.

Testisin transinguinal inişi 24-28. haftalar arasında oluşur ve üçüncü trimester içinde tamamlanır. Normal olarak, doğum öncesinde prosesus vajinalis tamamen oblitere olur; gubernakulum da atrofiye olup bir ligaman halinde kalır. İnmemiş testislerin %90'ında ise, rosesus vajinalis açık kalmıştır.

Henüz kesin bir sonuca ulaşamamış olsa da, bugüne kadarki çalışmalar, testiküler inişin bazı hormonal ve mekanik faktörlerin etkileşimi sayesinde olduğunu göstermektedir. Hormonal faktörler; androjenler (testosteron ve dihidrotestosteron), MIS, descendin, epidermal growth faktör ve östrojenlerdir. Spesifik mekanik faktörler arasında ise, batın duvarı ve batın içi basıncı, gubernakulum, epididim ve genitofemoral sinir sayılabilir.

RİSK VE KOMPLİKASYONLAR:

Aynı zamanda tedavi endikasyonlarını da oluşturan kriptorşidizm riskleri ve komplikasyonları şunlardır:

İnfertilite: Unilateral vakalarda %50, bilateral olgularda ise %75 oranında spermiogram anormalliği saptanır. Tedavi edilme-

miş bilateral kriptorşidizm hemen daima infertilite ile sonuçlanır.

Testis kanseri: Kriptorşid vakalarda 25-30 kez artmış testis kanseri riski mevcuttur. Başka bir bakış açısıyla, inmemiş testisli hastaların %1'inde testis kanseri gelişecektir. Cerrahi orşiopeksi, kanser gelişme insidansını etkilemez, sadece erken palpasyon ve tanıyı kolaylaştırır.

Kasık fıtığı: Tüm inmemiş testislerin yaklaşık %90'ında gizli bir inguinal herni (patent rosesus vajinalis) mevcuttur.

Testis torsiyonu: Normal skrotal ataşmanlar mevcut olmadığından, inmemiş testislerde torsiyon daha kolay oluşur.

Fiziksel travma: İnguinal kanaldaki testisler künt travmalarda kompresyon hasarına daha hassastırlar.

Psikolojik etkiler: Özellikle ilerleyen yaşla beraber, boş bir skrotumun yaratacağı negatif psikolojik etkiler, penil anormallikler kadar olmasa da, önem kazanır.

TANI:

Öyküde anne ve babadaki genetik ve hormonal hastalıklar sorgulanmalıdır. Yine inmemiş testise yönelik medikal ve cerrahi müdahalelerin varlığı sorgulanmalıdır. Kriptorşidizmin tanısı fizik muayene ile konur. Her ne kadar, hekimin tecrübesine bağımlı olsa da, fizik muayene en güvenilir, en doğru, en az invazif ve en ucuz tanı yöntemidir. Kremaster refleksinin zayıf ve yağ dokusunun az olduğu ilk 6 aylık dönem, fizik muayene ile tanı koymak için en ideal zamandır. Sıcak bir ortamda, sıcak ellerle, gereğinde kayganlaştırıcı kullanarak, spina iliaka anterior superiordan simfiz pubise doğru yapılacak derin bir palpasyon, yüksek tanı şansı doğurur. Sadece yatarak değil, hint fakiri ve çömelme pozisyonlarında da fizik muayene yapılmalıdır. Tek taraflı olgularda karşı testis muayenesinde kompansatris hipertrofi varlığı testiküler agenezi veya atrofiyi düşündürebilmektedir. Bilateral inmemiş testis varlığında cinsel gelişim bozuklukları göz önünde bulundurulmalı ve gerekli olgularda endokrinolojik ve genetik değerlendirme yapılmalıdır.

Nonpalpabl testis için lokalizasyon yöntemleri arasında kullanılan radyolojik görüntüleme teknikleri, en az %20'lik bir yalancı-negatif oranına sahip olduğundan, cerrahiyi ekarte ettirecek kadar güvenilir değildir. Ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme, non-palpabl testisin kesin yerini belirleyip, buna göre uygun ameliyat planı yapmaya ancak çok nadiren yardımcı olabilir.

Bilateral non-palpabl testiste, operatif girişim öncesinde, testosteron üreten testis dokusu varlığını göstermek için HCG stimulasyon testi yapılmalıdır. Resim 1'de ağır hipospadias olgusuna eşlik eden bilateral inmemiş testis olgusu gösterilmektedir.

Bugün için, non-palpabl bir testisi lokalize etmek veya yokluğunu ispatlamak için en güvenilir ve seçkin yöntem, tanısal laparoskopidir. Tanısal değeri yanında laparoskopik yolla orşiektomi veya orşiopeksi yapılıyor olması da, tekniğin diğer bir üstünlüğünü oluşturmaktadır.



Resim 1. Proksimal hipospadiasa eşlik eden bilateral inmemiş testis olgusu.

TEDAVİ:

Altı aydan sonra spontan inişin oldukça nadir olduğu göz önünde bulundurulduğunda hastalığın tedavisine bu dönemden sonra başlanmalıdır. Tedavi bir yaşına kadar bitirilmeye çalışılmalıdır, 18 ayı geçmemelidir. Erken dönemde yapılan tedaviler neticesinde germ ve Leydig hücreleri korunabilir. Yine erken tedavi ile tümör gelişim riski azalmaktadır.

a. Medikal Tedavi:

Değişik hormon preparatları kullanılarak yapılır. Hormonal tedavi tek başına uygulanabileceği gibi, cerrahi öncesinde veya sonrasında da uygulanabilmektedir. Opsiyoneldir. Ektopik testis, klinik inguinal herni varlığı ve geçirilmiş başarısız orşiopeksi durumlarında hormon tedavisi kontrendikedir. Bir başka deyişle testisin skrotuma inmesine anatomik bir engel olmaması gerekmektedir. İki sebeple hormonal tedavi uygulanmaktadır. İlki testisin aşağı indirilmesi, ikincisi ise germ hücrelerinin ve fertilite potansiyelinin korunmasıdır.

Human koriyonik gonadotropin (hCG) ve gonadotropin releasing hormon (GnRH) en sık kullanılan ajanlardır. Luteinizan hormon releasing hormon (LHRH) ve human menopozal gonadotropin (hMG) de tercih edilebilen ajanlar arasındadır. İT'de önerilen ilaç dozları hCG için, 4 hafta süreyle 10 kilogramın altındaki çocuklara 1000 IU, 10-20 kilogram arasındaki çocuklara 1500 IU ve 20 kilogramın üzerindeki çocuklara 2500 IU şeklinde toplam 4000-10000 IU'dur. GnRH nazal sprey seklinde kullanılmakta olup 4 hafta boyunca günde 1,2 mg olarak ve günde üç doz halinde uygulanmaktadır.

Testisin aşağı indirilmesi amaçlanan çalışmalardan bir hormonal tedavi meta-analizinde, LHRH başarısı (%21), HCG başarısından (%19) daha üstün bulunmuş, her ikisinin de plasebodan (%4) daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Daha düşük yerleşimli testislerde cevap daha iyi ve retraktil testislerde başarı oranı %100 bulunmuştur. Bilateral inmemiş testisler, hormonal tedaviden daha iyi istifade ederler. Bu tedavi sonucunda başarıyla inmiş testislerin %10-25'i tekrar yukarı çıkabileceğinden izlem önemlidir.

Hormonal tedavi, şüpheli olgularda retraktil testis tanısını teyid etmede çok yararlı olup, gereksiz cerrahiyi önlemek için bu endikasyonla kullanılabilir.

Zivkovic ve arkadaşları, yalnızca orşiopeksi yaptıkları ve sadece hormonoterapi verdikleri iki grubu karşılaştırmış ve LHRH ve /veya hCG'nin tek taraflı İT'lerde karşı taraf normal testisin germ hücre yapısı ve anormal histolojisi üzerine etkilerini araştırmıştır. Sonuç olarak hormonoterapinin karşı taraf normal lokalizasyondaki testisin histopatolojisini olumlu etkilediği ve bu esnada germ hücrelerine zarar veril-

mediği gösterilmiştir. Buna karşın, 4 İskandinav ülkesindeki klinisyenlerin İsveç'te yapmış oldukları ve sonuçlarını 2007 yılında "Nordic Consensus on Treatment of Undescended Testis" adıyla sundukları ortak bir çalışmada (İsveç, Norveç, Danimarka ve Finlandiya); hormonal tedavilerin başarı oranının %20'den daha düşük olduğu belirtilmekte, ayrıca uzun dönemde spermatogenez üzerindeki olası olumsuz etkilerinden ötürü hormonoterapiden uzak durmak gerektiği vurgulanmaktadır. Önerileri, bu vakalara 6-12. ay arasında cerrahi müdahale uygulanması yönündedir.

Fertilite potansiyelini korumaya yönelik yapılan çalışmaların en önemli limitasyonu uzun dönemde germ hücrelerinin durumunun bilinmemesidir. Orşiopeksi öncesi veya sonrasında GnRH verildiği takdirde fertilite indeksinin histolojik olarak düzeldiği gözlenmektedir.

Avrupa Üroloji Derneği Çocuk Ürolojisi paneli (EAU Guidelines on Pediatric Urology) hormonal tedaviyi sadece bilateral inmemiş testisli olgularda ve GnRH ile önermektedir (Kanıt düzeyi 4C).

b. Cerrahi Tedavi:

İnmemiş testisin cerrahi tedavisi, spontan iniş ihtimalinin kalmadığı, testisin germ hücrelerinin de yüksek intraabdominal ısıdan henüz etkilenmediği 6 ay-1 yıl arasındaki dönemde yapılmalıdır. Yüksek yerleşimli intraabdominal testislerin ise, ilk 6 ay içinde opere edilmesinde anatomik ve teknik avantajlar vardır.

İki yaşından sonra orşiopeksi yapılma kararı, o testisin kişiye sağlayacağı yarara dayalı olarak verilmelidir. Özellikle 10 yaşından sonra tespit edilen tek taraflı bir inguinal veya abdominal testis için orşiektomi tavsiye edilir. Bazı otörler, malignite riski nedeniyle, hangi yaşta olursa olsun, tek taraflı intraabdominal testislerin çıkarılmasını savunurlar. Öte yandan, 32 yaşından itibaren, orşiektominin cerrahi ve anestetik riski, testiküler kanser riskinden fazla olacağından ameliyat önerilmez.

Standart inguinal eksplorasyon ve orşiopeksinin temel prensipleri:

Testisin izole ve mobilize edilmesi
Eşlik eden inguinal herninin onarılması
Spermatik kordun mobilizasyonu
Testisin skrotum içine fiksasyonudur.

1. Palpabl testiste cerrahi tedavi:

İnguinal cilt kıvrımı üzerinden küçük bir insizyonla yapılacak, inguinal orşiopeksidir. Hemen daima outpatient (hastanede yatmadan-ayaktan tedavi) cerrahi olarak gerçekleştirilir. Başarı oranı %90'ın üzerindedir.

2. Nonpalpabl testiste cerrahi tedavi:

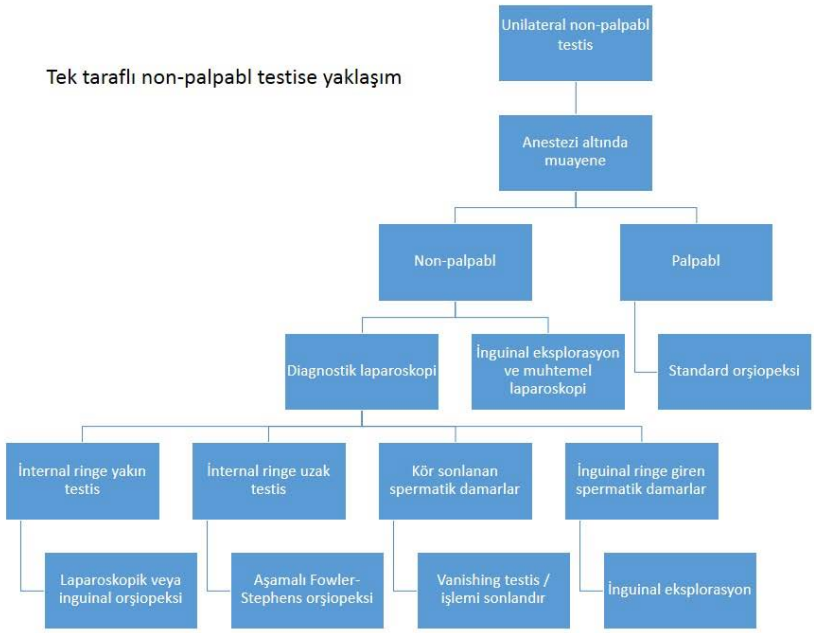
Teknik olarak daha zor ve başarısı daha düşüktür. Alternatifler şöyle sıralanabilir:

a) Terapötik laparoskopi:

- Orşiektomi
- Fowler-Stephens orşiopeksinin birinci seansı
- Primer orşiopeksi

b) Açık cerrahi:

- Orşiektomi
- Fowler-Stephens orşiopeksi



Şekil 2. Tek taraflı non-palpabl testise yaklaşım

1. Tek aşamalı
2. İki aşamalı

- İki aşamalı klasik orşiopeksi
- Mikrovasküler ototransplantasyon

Tek taraflı non-palpabl inmemiş testise yaklaşım şekil 2'de gösterilmektedir.

Cerrahi tedavinin teknik başarısıyla ilgili bir literatür meta-analizinden alınan sonuçlar şöyledir:

1. Preoperatif testis pozisyonuna göre:
   - Abdominal testis %74
   - Peeping testis %82
   - Kanaliküler testis %87
   - Preskrotal testis %92

2. Uygulanan prosedüre göre:
   - İnguinal girişim %89
   - Transabdominal girişim %81
   - Tek aşamalı Fowler-Stephens %67
   - İki aşamalı Fowler-Stephens %73
   - Mikrovasküler ototransplantasyon %84

Cerrahi olarak çıkarılan ya da başından beri yok olan bir testis yerine, skrotuma testis protezi yerleştirilebilir. Daha emniyetli protez materyallerinin geliştirilmesiyle, gelecekte bu opsiyonun kullanımı daha da artacaktır.

İnmemiş testis ve fertilite

İnmemiş testisli hastalarda fertiliteyi etkileyen germ hücre kaybı, maturasyon bozukluğu ve fibrozis gibi birçok faktör vardır. Tedavi edilmiş iki taraflı inmemiş testis öyküsü olanlarda daha düşük fertilite oranları olmasına karşın yardımcı üreme yöntemlerinin de kullanılmasıyla birlikte benzer babalık oranlarının olduğu bilinmektedir.

Tedavisiz kalan olguların %100'ünde oligospermi, %75'inde azospermi bulunur.

KAYNAKLAR

1. Sijstermans K, Hack WW, Meijer RW, van der Voort-Doedens LM. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. Int J Androl, 2008. 31: 1.36.
2. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. Pediatrics, 1993. 92: 44.
3. Engeler DS, Hösli PO, John H, Bannwart F, Sulser T, Amin MB, et al. Early orchiopexy: prepubertal intratubular germ cell neoplasia and fertility outcome. Urology, 2000. 56: 144.
4. Rajfer J, Handelsman DJ, Swerdloff RS, Hurwitz R, Kaplan H, Vandergast T, et al. Hormonal therapy of cryptorchidism. A randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone. N Engl J Med, 1986. 314: 466.
5. Zivkovic D, Bica DG, Hadziselimovic F. Effects of hormonal treatment on the contralateral descended testis in unilateral cryptorchidism. J Pediatr Urol 2006;2:468-72.
6. Ritzén EM, Bergh A, Bjerknes R, Christiansen P, Cortes D, Haugen SE, et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. Acta Paediatr 2007;96:638- 43.
7. Tekgul S, Doğan HS, Kocvara R, Nijman JM, Radmayr C, Stein R, et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology 2017.
8. Hadziselimovic, F, Herzog B. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. Lancet, 2001. 358: 1156.
9. Walsh TJ, Dall'Era MA, Croughan MS, Carroll PR, Turek PJ. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. J Urol, 2007. 178: 1440.
10. Radmayr C, Oswald J, Schwentner C, Neururer R, Peschel R, Bartsch G. Long-term outcome of laparoscopically managed nonpalpable testes. J Urol, 2003. 170: 2409.

Testis Torsiyonu

İsmail YAĞMUR, Halil ÇİFTÇİ

94 Bölüm

1. GİRİŞ

Testis torsiyonu (TT), spermatik kordun kendi etrafında dönmesini ifade eder. Testis kanlanmasının bozulmasına yol açarak testiküler nekroza ve organ kaybına kadar ilerleyebilen ciddi bir ürolojik acildir. Bimodal yaş dağılımı görülmekle birlikte, yenidoğan ve puberte döneminde pik yapmaktadır. 18 yaş ve altı erkek çocuklarda torsiyonun yıllık insidansının 100.000'de 3,8 (% 0,004) olduğu tahmin edilmektedir.

Spermatik kord ve testisin, tunika vajinalisin içinde torsiyone olması intravajinal tip olarak adlandırılır. Çocukluk ve erişkin dönemdeki vakalarının % 90'ını oluşturur ve olguların çoğu peripubertal dönemdedir. Perinatal torsiyonlar ise nadiren intravajinal olabilmektedir. Etyolojisinde bazı hazırlayıcı faktörler olsada, kesin neden her vakada belirlenemez. Genetik faktörler (testis hipermotilitesi), çevresel faktörler (soğuk hava), önceki skrotal cerrahiler, hiperaktif kremasterik refleks, inmemiş testis, gevşek epididimal birleşme, çan tokmağı deformitesi (*clapper-bell deformity*), egzersiz ve travmalar etyolojide en çok suçlanan faktörlerdir.

Testis, spermatik kord ve tunika vajinalisin bir blok halinde torsiyone olması ise ekstravajinal tip olarak adlandırılır. Ekstravajinal tipin neredeyse tamamı tunika vajinalisin çevre dokulara henüz tam olarak sabitlenmediği perinatal dönemde görülür. Bu grup tosiyonlar, pediatrik olgularının % 10'unu oluşturmaktadır. Bunların % 70'i prenatal, % 30'u ise postnataldir. Perinatal torsiyon vakalarının % 11-21'i bilateraldir. Yüksek doğum ağırlığı, geç doğum haftası, makat gelişi ve doğum travması önemli risk faktörleridir.

Testis ve epididimin üzerindeki embriyolojik kalıntılar da torsiyone olabilmektedir. Testis eklerinin torsiyonu şeklinde adlandırılan bu durum apendiks testis ve apendiks epididimis torsiyonu şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Apendiks testis torsiyonuna özgü bir yaş aralığı yoktur fakat genellikle genç erkeklerde görülmektedir.

Testis torsiyolarının derecesi genellikle 180 – 720° arasında değişmektedir. Torsiyonun derecesine göre testislerde kan akımı

azalabilir veya tamamen kesilebilir. Kord rotasyonunun derecesi ve süresi, prognozu belirleyen en önemli faktörlerdir. Testisler, kan akımının kesilmesi durumunda 4-6 saat içerisinde etkilenmekte, 12-16 saatten sonra ise nekroz olayı başlamaktadır. İlk 6 saat içerisinde müdahale edilen vakalarda testis % 100'e yakın korunabilirken, 24 saatten daha uzun süre sonra düzeltilen vakalarda bu oranın % 10'un altına düştüğü bildirilmiştir.

İntravajinal, ekstravajinal ve testis eklerinin (appendiks testis ve epididimis) torsiyonu şeklinde farklı klinik bulgularla karşımıza çıkan bu patoloji, organ kaybı ile sonuçlanabilmektedir. Bunun yanında acil servislere başvuran genç erişkinlerde malpraktis vakalarının üçüncü en yaygın nedenidir. Yıkıcı psikolojik ve kozmetik sorunlara da yol açabilen bu patolojinin erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir. Bu bölümde testis torsiyonunun tanı ve tedavisi güncel bilgiler ışığında tartışılacaktır.

2. TANISAL DEĞERLENDİRME

Testis torsiyonu gerçek bir ürolojik acil olup, testisin kurtarılması için erken teşhis oldukça önemlidir. Testis torsiyonu, akut skrotal ağrı ile acil servise başvuran pediatrik olguların yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Ayırıcı tanıda, apendiks testis/epididimin torsiyonu, tümör, fıtık/hidrosel, epididimit/orşit, travma/istismar, selülit, vaskülit ve varikosel düşünülmelidir.

Her olgu için anamnez, fizik muayene ve görüntüleme basamaklarının sistematik şekilde kullanımı, hem torsiyonun tanınmasında hem de dışlanmasında oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Bu tanı basamaklarının atlanmaması, erken tanı ve tedaviyi sağlamanın yanında gereksiz görüntüleme ve cerrahi uygulamaları da azaltmaktadır.

2.a) Anamnez

Testis torsiyonunun başvuru semptomları arasında ani başlangıçlı ve şiddetli hemiskrotal ağrı ile birlikte bulantı, kusma, karın ağrısı, skrotal şişlik, testis hassasiyeti, eritem ve yüksek duruşlu testis yer almaktadır. Semptomların dikkatli değerlendirilmesi diğer patolojilerin ayırt edilmesinde önemli bir yer tutmaktadır.

Prepubertal erkeklerde atipik semptomlar ve geç başvuru nedeniyle gecikmiş tanı olasılığı daha yüksektir. Bu durum postpubertal erkeklere kıyasla, cerrahi müdahalede gecikmeye ve daha yüksek orşiektomi oranına yol açar. Perinatal torsiyonda ise skrotal şişlik dışında önemli bir belirti olmayabilir.

Testis torsiyonunda semptomların başlangıcı ile müdahale arasında geçen süre prognoz açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle olgunun öyküsü alınırken bu sürenin sorgulanması şarttır.

2.b) Fizik Muayene

Akut skrotum ile başvuran olgularda dikkatli bir öykü alımından sonra vakit kaybetmeden fizik muayene yapılmalıdır. Testis torsiyonu olan hastalarda, testiste diffüz bir hassasiyet mevcuttur. Kremasterik refleksin yokluğu %100 duyarlılık ve % 66 özgüllüğe sahiptir. Testisin yatay pozisyonu, testis torsiyonunda epididimitten daha sık görülür. Torsiyonda yüksek duruşlu testis (*Brenzel sign*) ve skrotum derisinde retraksiyonlar (*Ger's sign*) görülür. Skrotumun elevasyonu ile birlikte, torsiyone testiste ağrı artarken epididimit ve orşitte ise hasta rahatlar. Bu

Tablo 1. Akut Skrotumun Ayırıcı Tanısında Fizik Muayene Bulguları

	Testis Torsiyonu	Appendiks Testis Torsiyonu	Epididimit
Hassasiyetin lokalizasyonu	Testiste(diffüz)	Testisin üst kutbunda	Epididimde
Testiküler duruş	Anormal (yatay)	Normal	Normal
Kremasterik refleks	Yok	Var	Var
Diğer	Yüksek duruş Skrotumda çekilme Testiste şişlik	Mavi nokta işareti (10-23%)	Sıcaklık artışı, endürasyon (sertlik)

bulgu ''*Prehn's sign*''olarak adlandırılmakta ve orşit ile testis torsiyonunun ayrımında yardımcı olabilmektedir. Apendiks testis torsiyonunda ise testisin üst kutbunda izole hassasiyet ve mavi nokta bulgusu (*blue-dot sign*) dikkat çekicidir. Akut skrotumun ayırıcı tanısındaki fizik muayene bulguları **Tablo 1**' de özetlenmiştir.

Öykü ve fizik muayene testis torsiyonunu düşündürürse, görüntüleme çalışmaları yapılmamalı ve hasta derhal cerrahi eksplorasyona tabi tutulmalıdır. Fakat çoğu durumda, yalnızca öykü ve fizik muayeneye dayanarak akut skrotumun nedenini belirlemek kolay değildir. Bu durumda laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmalıdır.

2.c) Laboratuvar

Testis torsiyonunun tanısında spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur, fakat ayırıcı tanıda yardımcı olabilmektedir. İdrar analizi genitoüriner enfeksiyonun dışlanmasında yardımcıdır. Fakat normal bir idrar analizinin epididimiti dışlamadığı gibi, anormal bir analizide testis torsiyonunu dışlayamaz. Son dönemde hamatolojik parametrelerin (Nötrofil/Lenfosit Oranı, Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) vs.) ayırıcı tanıda faydalı olabileceği ve testisin kurtarılmasında belirleyici bir parametre olarak kullanılabileceği bildirilmektedir.

2.d) Görüntüleme

Testis torsiyonunun teşhisi için renkli Doppler Ultrasonografi (USG) ve yüksek çözünürlüklü USG kombinasyonunun yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur. Renkli Doppler USG, % 88,9-100 duyarlılık ve %97-98,8 özgüllük, %100 pozitif prediktif değeri ve %97.5 negatif prediktif değeri ile akut skrotumu değerlendirmek için oldukça önemli bir tanı aracıdır.

Doppler USG kullanımı, skrotal eksplorasyon oranını azaltabilir, ancak operatöre bağımlıdır ve puberte öncesi hastalarda uygulanması zor olabilir. Komplet torsiyonda duyarlılık yüksek iken, inkomplet torsiyonda yanlış negatiflik oranı yüksektir. Testis torsiyonu olan 208 erkek çocuğu içeren çok merkezli bir çalışmada, olguların %24'ünde normal veya artmış testis vaskülarizasyonu saptanmıştır. Yüksek çözünürlüklü USG (HRUSG) kullanılarak, %97 duyarlılık ve %99 özgüllük ile birlikte, spermatik kord büklümünün doğrudan görüntülenebileceği bildirilmiştir. Pozitif girdap işareti %73 duyarlılığa ve %99 özgüllüğe sahiptir ve testis

torsiyonu için önemli bir işaret olarak görülebilir. Ancak yenidoğanlarda ki rolü sınırlıdır.

Multiparametrik USG (MPUSG); konvansiyonel tekniklerle kombine edilmiş kontrastlı USG ve doku elastografisini içeren yeni ve ileri USG incelemesini ifade eder. Uygun klinik endikasyonlarda MPUSG, özellikle kontrastlı USG ile birlikte, operatörün tanısal güvenini artırabilir. Ayrıca tanısal ve terapötik kararı etkileme, hatta değiştirme potansiyeline sahiptir. Fakat pediatrik olgularda kullanımı sınırlıdır.

Skrotumun sintigrafisi ve dinamik kontrastlı MRG'si de USG ile karşılaştırılabilir bir duyarlılık ve özgüllük sağlar. Kızıl ötesi spektroskopi *(near-infrared spectroscopy)* de yeni bir teknoloji olup derin doku oksijenizasyonunu ölçen ve torsiyonu erken teşhis edebilen bir yöntemtir. Bu teknik, hayvan modellerinde ve erişkinlerde çalışılmıştır fakat pediatrik kullanımı henüz yoktur.

Bu incelemeler, öykü ve fizik muayenenin yetersiz, tanı olasılığının daha düşük olduğu durumlarda ve mutlaka acil müdahale için aşırı gecikmelere neden olmayacak şekilde yapılmalıdır.

Barbosa ve arkadaşları, iskemi ve şüpheli torsiyon başvurularında, radyolojik görüntüleme ve/veya cerrahi ekplorasyon gerekliliğinin belirlenmesi amacıyla bir *TWIST (**T**esticular **W**orkup for **I**schemia and **S**uspected **T**orsion)* skorlama sisteminin kullanılmasını önermişlerdir. Bu skorlama sistemi **Tablo 2**. de özetlenmiştir. Beş puan (≥5) ve üzerindeki toplam skorun pozitif prediktif değerinin % 100 olduğu bildirilmiştir ve bu hastaların skrotal USG yapılmadan, doğrudan ameliyathaneye alınmasını savunmuşlardır. Skoru 3 ya da 4 puana sahip olgular gri zon kabul edilip bunlara doppler USG yapılması önerilmiştir. Skoru 2 ve altındaki olgularda skrotal USG yapılmasına gerek olmadığını çünkü negatif prediktif değerin %100 bulunduğu bildirilmiştir. Bu skorlama sisteminin geçerliliğinin kontrol edildiği bir çalışmada; Tanner evresi 3-5 olan hastalarda PPV'nin yüksek olduğu, Tanner evresi 1-2 olan hastalarda ise doğru tanı koymanın zorlaştığı ve ultrosografi yapılmasının gerektiği vurgulanmıştır.

3. TEDAVİ

Spermatik kord torsiyonu; ilk altı saat içinde tedavi edilmezse, testiste geri dönüşü olmayan hasara ve fertilitede bozulmaya yol açabilir. Torsiyonun şiddeti, rotasyonun derecesi ve iskeminin süresi ile ilişkilidir. Prenatal dönemdeki torsiyonlarda hemen hemen hiç bir testisin sağkalımı yoktur. Postnatal dönemdeki torsiyone testislerin sağ kalım oranları ise %0.06 ile %21.7 arasında değişmektedir. Adölesan ve erişkinlerde ise; genel olarak 360 derece bükülmüş

Tablo 2. *TWIST (**T**esticular **W**orkup for **I**schemia and **S**uspected **T**orsion)* skorlama sistemi

	Var	Yok
Skrotal şişkinlik	2	0
Testiste sertlik	2	0
Kremasterik refleksin yokluğu	1	0
Bulantı/kusma	1	0
Yüksek duruşlu testis	1	0

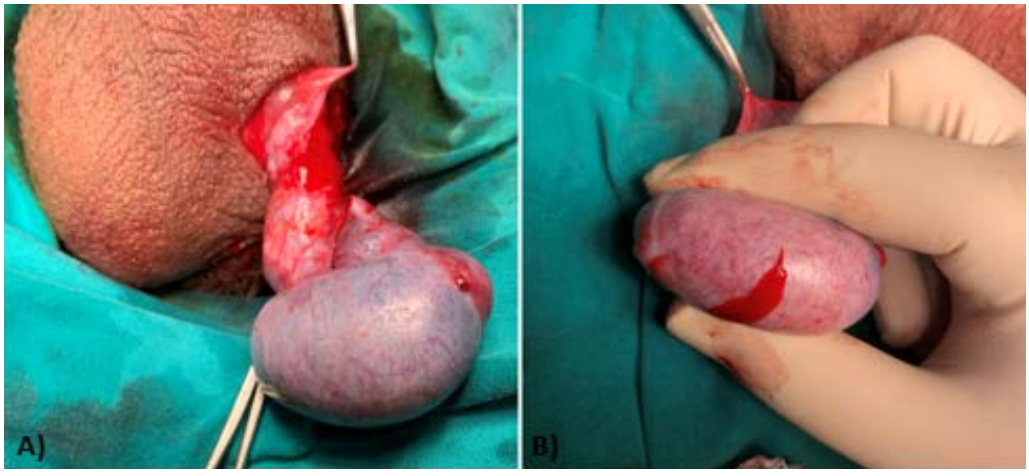
bir testiste ilk 6, 12 ve 24 saatteki müdahaleler sonrası kurtarılabilme oranları sırasıyla %90, %50 ve %10'a kadar çıkabilmektedir. Bunun yanında kötü yönetilen testis torsiyonu, acil servislere başvuran ergen erkeklerde malpraktis vakalarının üçüncü en yaygın nedenidir.

Öykü, fizik muayene ve/veya görüntüleme yöntemleri testis torsiyonunu düşündürüyorsa vakit kaybetmeden cerrahi müdahale uygulanmalıdır. Hatta öykü ve fizik muayene torsiyonu kuvvetle düşündürüyorsa ve USG bulguları negatif olsa dahi, hastalara yine de cerrahi eksplorasyon uygulanmalıdır. Çünkü USG'de hatalı-normal sonuçların olabileceği bildirilmiştir.

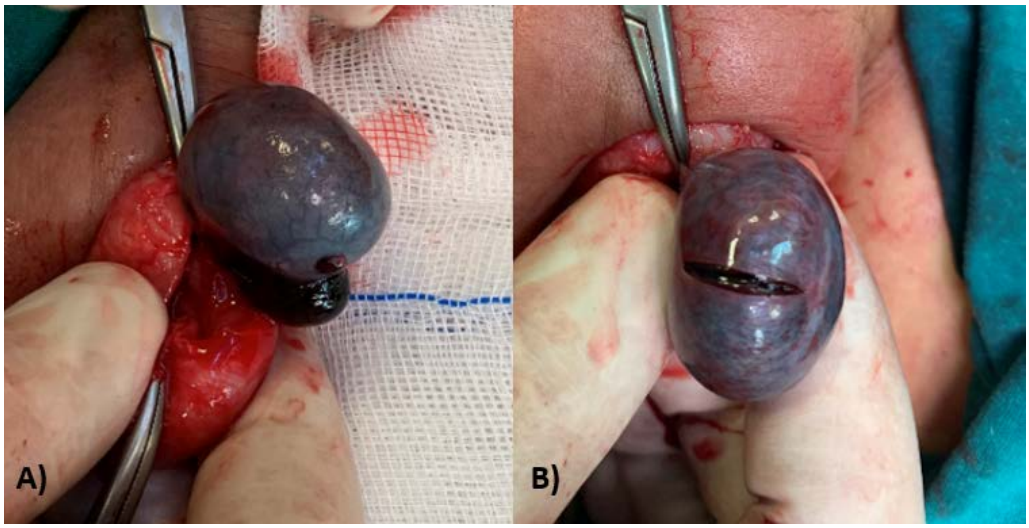
Cerrahi eksplorasyonun hemen uygulanamayacağı durumlarda veya cerrahiye hazırlanırken manuel detorsiyon denenebilir, ancak bu yalnızca geçici bir önlemdir ve devamında cerrahi ekplorasyon mutlaka yapılmalıdır. Yeterli analjezi sağlanmalı ve çevirme işlemi medialden laterale doğru, sanki bir kitabı açıyormuş gibi (sol taraf saat yönünde, sağ taraf ise saat yönünün tersine) yapılmalıdır. Başarılı bir detorsiyonda skrotal ağrıda ani bir hafifleme ve dopplerde testis kanlanmasının düzeldiği görülmektedir. Skrotal duvar kalınlaşması, enfeksiyon ve reaktif hidrosel varlığında manuel detorsiyon kontrendikedir.

İntrauterin torsiyonların tanısı ancak doğum sonrası konabildiğinden, olguların çoğunluğunda testisin kurtarılması mümkün olmaz. Erken veya geç müdahale konusunda fikirbirliği yoktur. Yine de, bazı otörler doğum sonrası erken cerrahi müdahale önermektedir. Erken müdahalede amaç, karşı taraftaki testisin torsiyon riskine karşı sabitlenerek korunması gerekliliğidir.

Prepubertal ve postpubertal testis torsiyonlarının tedavisinde transskrotal cerrahi yaklaşım günümüzde en çok tercih edilen yöntemdir. Torsiyone olmuş spermatik kord detorsiyone edilir ve testis canlılığı değerlendirilir (**Resim 1 ve 2**). Detorsiyo-



Res
olg
yon ile testisin kanlanması görülüyor. (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği Arşivi)



Resim 2 Akut skrotal ağrı başlangıcından 36 saat sonra skrotal eksplorasyon uygulanan 15 yaşındaki bir olguya ait görünüm. **A)** Testis, epididim ve apendiks testis kanlanmasının bozulduğu komplet testis torsiyonu, **B)** Detorsiyon sonrası tunika albugenia üzerinden yapılan insizyon ile testisin kanlanmadığı görülüyor. (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği Arşivi)

ne edilmiş testisin etrafı sıcak kompres ile sarılabilir ve bir süre sonra testis canlılığı kontrol edilebilir. Testisin renginden şüphe duyulması durumunda tunika albugenia üzerinden bir insizyon yapılarak kanlanması gözlenebilir. Testiküler nekroz durumunda orşiektomi uygulanabilir. Literatürde orşiektomi oranı % 9 -56 arasında değişmektedir. Gecikmiş eksplorasyon yüksek orşiektomi oranı ile ilişkilidir.

Artmış torsiyon riski nedeniyle aynı seansta kontralateral testise mutlaka fiksasyon uygulanmalıdır. Ancak bu işleminde % 18'e kadar değişen oranda komplikasyona yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Orşiektomi yapılan olgularda aynı veya farklı seansta testis protezi konulabilir. Peycelon ve ark. testis protezi endikasyonlarını inceledikleri bir çalışmada; testis torsiyonunun, protez yerleştirilmesinin en yaygın nedenlerinden biri olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada aynı zamanda protez ekstrüzyonu, asendan migrasyonu ve enfeksiyon gibi % 10,5' luk bir komplikasyon oranı bildirilmiştir.

Appendiks testis torsiyonunda skrotum cildi üzerinde mavi-nokta bulgusu (*blue-dot sign*) gözlenebilir. Tedavi, analjezik ve elevasyonla konservatif yaklaşım şeklinde olsa da testis torsiyonu ayırt edilemiyorsa eksplorasyon yapılması uygun olacaktır (**Resim 3**).

4. TAKİP

Testis torsiyonu nedeniyle tedavi edilen hastalarda testis kaybı, enfeksiyon, infertilite, kozmetik deformite ve hormonal yetersizlik gibi erken ve geç dönem komplikasyonları görülebilmektedir. Testisin zamanında de-



Resim 3. Akut skrotum nedeniyle skrotal eksplorasyon yapılan ve apendiks testis torsiyonu saptanan 7 yaşındaki bir olguya ait görünüm. (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği Arşivi)

torsiyonu ve fiksasyonuna rağmen, hastaların yarısında testis atrofisi gelişebilmektedir. Bu nedenle, takip ve komplikasyonların yönetimi konusunda hastalar ve ebeveynler bilgilendirilmelidir.

5. SONUÇ

Testis torsiyonu erken tanı ve tedavi gerektiren bir ürolojik acildir. Olguların değerlendirilmesinde anamnez ve fizik muayene oldukça önemlidir. Şüpheli vakalarda doppler USG kullanımı faydalıdır, ancak müdahale zamanını geciktirmemelidir. Klinik bulgular torsiyonu destekliyor ise doppler USG normal olsa dahi cerrahi eksplorasyondan kaçınılmamalıdır. Tüm testiküler torsiyon vakalarında ilk 24 saat içinde mutlaka cerrahi müdahale uygulanmalıdır. Perinatal torsiyonda ise cerrahi müdahale kararı klinik bulgulara göre verilmelidir ve karşı testise fiksasyon uygulanmalıdır. Testis eklerinin torsiyonunda konservatif tedavi tercih edilmelidir. Akut skrotum ile başvuran bir hastada, torsiyonun erken tanınması ve diğer nedenlerin dışlanması, organın korunmasını sağlamakla birlikte, fonksiyonel ve psikolojik yıkıcı etkiyi önleyecek ve gereksiz cerrahi eksplorasyondan kaçınmamızı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Zhao LC, Lautz TB, Meeks JJ, et al. Pediatric testicular torsion epidemiology using a national database: incidence, risk of orchiectomy and possible measures toward improving the quality of care. J Urol 2011;186(5):2009–13.
2. Laher A, Ragavan S, Mehta P, Adam A. Testicular torsion in the emergency room: A review of detection and management strategies. Open Access Emergency Medicine: OAEM. 2020; 12, 237.
3. Kargl S, Haid B. Torsion of an undescended testis - A surgical pediatric emergency. J Pediatr Surg. 2020 Apr;55(4):660-664.
4. Yağız B, Hancıoğlu S, Balcı Ö, et al. Management of perinatal testicular torsion: experience of two tertiary centers. Pediatr Surg Int. 2020 Aug;36(8):959-963.
5. Radmayr C, Bogaert G, Dogan HS, et al. EAU guidelines on paediatric urology. In EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Barcelona. EAU. 2021; 3.5: 24-26
6. Zvizdic Z, Aganovic A, Milisic E, Jonuzi A, Zvizdic D, Vranic S. Duration of symptoms is the only predictor of testicular salvage following testicular torsion in children: A case-control study. Am J Emerg Med. 2021 Mar;41:197-200.
7. Hazeltine M, Panza A. Testicular torsion: current evaluation and management. Urologic nursing. 2017; 37.2.
8. MacDonald C, Burton M, Carachi R, O'Toole S. Why adolescents delay with presentation to hospital with acute testicular pain: A qualitative study. J Pediatr Surg. 2021 Mar;56(3):614-619.
9. Jang JB, Ko YH, Choi JY, Song PH, Moon KH, Jung HC. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts organ salvage in testicular torsion with marginal diagnostic delay. The World Journal Of Men's Health. 37(1), 99.
10. He M, Zhang W, Sun N. Can haematologic parameters be used to predict testicular viability in testicular torsion? Andrologia. 2019 Oct;51(9):e13357.

11. Sweet DE, Feldman MK, Remer EM. Imaging of the acute scrotum: keys to a rapid diagnosis of acute scrotal disorders. Abdom Radiol (NY). 2020 Jul;45(7):2063-2081.
12. McLaren PSM. A systematic review on the utility of ultrasonography in the diagnosis of testicular torsion in acute scrotum patients. Radiography (Lond). 2021 Jan 12:S1078-8174(20)30276-5.
13. Huang DY, Pesapane F, Rafailidis V, Deganello A, Sellars ME, Sidhu PS. The role of multiparametric ultrasound in the diagnosis of paediatric scrotal pathology. The British journal of radiology. 2020; 93(1110), 20200063.
14. Barbosa JA, Tiseo BC, Barayan GA, et al. Development and initial validation of a scoring system to diagnose testicular torsion in children. The Journal of Urology. 2013; 189(5), 1859-1864.
15. Beaud N, Anthony K, Maher A. Anatomical risk factors for spermatic cord torsion and their involvement in the choice of orchidopexy technique. Morphologie. 2021; 105, 1-9.
16. Moore SL, Chebbout R, Cumberbatch M, et al. Orchidopexy for Testicular Torsion: A Systematic Review of Surgical Technique. Eur Urol Focus. 2020 Aug 27:S2405-4569(20)30213-3.
17. Monteilh C, Calixte R, Burjonrappa S. Controversies in the management of neonatal testicular torsion: A meta-analysis. J Pediatr Surg. 2019 Apr;54(4):815-819.
18. Peycelon M, Rossignol G, Muller CO, et al. Testicular prostheses in children: Is earlier better? Journal of Pediatric Urology. 2016; 12(4), 237.e1- 237.e6.
19. MacDonald C, Kronfli R, Carachi R, O'Toole S. A systematic review and meta-analysis revealing realistic outcomes following paediatric torsion of testes. J Pediatr Urol. 2018 Dec;14(6):503-509.
20. McDowall J, Adam A, Gerber L, et al. The ultrasonographic "whirlpool sign" in testicular torsion: valuable tool or waste of valuable time? A systematic reivew and meta-analysis. Emerg Radiol 2018;25:281e92.

Vezikoüreteral Reflü

Aykut AKINCI, Tarkan SOYGÜR

95 Bölüm

GİRİŞ

Vezikoüreteral reflü (VUR), idrarın depolanması veya boşaltılması sırasında mesaneden üst üriner sisteme idrarın retrograd akışıdır. İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) ile başvuran çocuklarda renal skar oluşumu için önemli bir risk faktörüdür. 5 yaşından küçük İYE olan çocuklarda yüksek bir VUR prevalansı vardır ve tahmini insidansı %25-40'tır. İYE ile başvuran 1 yaşından küçük bebeklerde, reflü insidansı %70 kadardır ve bu insidans yaşla birlikte azalır. Spontan rezolüsyon göstererek hiçbir belirti vermeden kaybolabildiği gibi, renal hasar, hipertansiyon ve son dönem böbrek yetmezliği gibi ciddi klinik sorunlara neden olabilen VUR çocuk ürolojisi pratiğinde çok önemlidir. Yenidoğan döneminde VUR olanların %75'i erkek iken, daha büyük yaşlarda %85'i kızdır. Reflüye yaklaşım açısında halen tartışmalı alanlar bulunmaktadır. Bunun belki de en önemli nedeni VUR ile ilgili çalışmaların çoğunluğunun kanıt düzeyinin düşük, retrospektif olarak yapılmış, farklı hasta grupları içeren çalışmalar olmasıdır.

TARİHÇE

Sampson ve Young 1903 yılında üreterovezikal bileşke düzeyindeki fonksiyonel 'flap-valv' mekanizmasını tanımlamışlardır. Üreter ile mesane arasında idrarın geriye akışını önleyen gerçek bir sfinkterik yapının olmadığı ve bu mekanizmanın distal üreterin intramural kısmının oblik seyri ile oluştuğu ortaya konmuştur.

Hutch 1950'li yıllarda, VUR ve kronik piyelonefrit arasındaki neden-sonuç ilişkisini öne sürmüştür. 1959 yılında Hodson, VUR ve üriner sistem enfeksiyonu olan çocuklarda renal parankimal skarın daha sık olduğunu göstermiştir. Sırasıyla Tanagho, Ransley ve Ridson deneysel olarak VUR oluşturmuştur.

Vezikoüreteral reflünün tedavisi amacıyla ise Paquin, Hutch, Lich ve Gregoir, Daines ve Hudson, Politano ve Leadbetter, Glenn ve Anderson, ve Cohen benzer zamanlarda çeşitli cerrahi teknikler tanımlamışlardır. 1980'li yılların başında endoskopik girişimler gündeme gelmiştir. Günümüzde minimal invaziv girişimlerin

yaygınlaşmasıyla laparoskopik ve robot yardımlı laparoskopik cerrahiler alternatif olarak yerini almıştır.

Üreterovezikal bileşkenin anatomik yapısı, mesanenin fonksiyonel dinamikleri ve üreterin fonksiyonel bütünlüğünün bir veya bir kaçının bozukluğu VUR oluşumunu ortaya çıkarır.

Üreter mesaneye yaklaştığında mesanenin detrusor lifleri ile üreterin dış kas lifleri birleşerek Waldeyer kılıfını oluşturmaktadır. Aynı zamanda iç kas lifleriyle yüzeyel trigon birleşerek ek bir destek tabakası daha oluşturmaktadır. Üreter bu iki destek noktası arasında submukozal bir tünel içerisindedir. Normal bir sistemde bu tünel, üreter orifis çapının 5 katı kadar büyüklüğe sahiptir. Bu tünel sayesinde üreter, mesane duvarı arasında basınca maruz kalarak reflü oluşumunu engellemeye yardımcı olmaktadır.

ETİYOLOJİ

VUR etiyolojisi incelenirken yukarıda anlatılan anti-reflü mekanizmada bozulmaya sebep olan patolojiye göre sınıflama yapılmaktadır.

Reflüyü oluşturan faktörler incelenirken, Primer ve Sekonder reflü olarak ayrılmaktadır. Primer reflü daha çok üreterovezikal bileşke yapısında doğuştan mevcut olan bozukluklara bağlı reflüdür. Bu sebepler arasında trigonal zayıflık, Prune-Belly sendromu, komplet üreteral duplikasyon, ektopik üreter orifisi vardır. Sekonder reflüde daha çok mesane boşalmasını engelleyen fonksiyonel bozukluklar yer alabilir. Posterior üretral valve, mesanenin boşalmasını engelleyen nörojen sebepler, ciddi işeme disfonksiyonları reflüye sebep olabilmektedir. Sekonder vezikoüreteral reflüde hedef öncelikle altta yatan sebebin tedavi edilmesidir.

Vezikoüreteral reflü, ateşli idrar yolu enfeksiyonu ile beraber olduğunda renal skar gelişimi açısından klinik öneme sahiptir. Reflü skar gelişme ihtimalini artırmaktadır ve yüksek dereceli reflülerde bu risk daha fazladır.

EPİDEMİYOLOJİ

Vezikoüreteral reflünün tanısı, invaziv bir yöntem olan işeme sistoüretrografisi (VCUG) gerektirdiği için hastalığın gerçek prevalansı ve insidansı net olarak bilinememektedir.

Reflünün kesin tanısı invaziv bir yöntem olan VCUG ile konulmaktadır. Bu yüzden reflünün gerçek prevelansı ve insidansı net değildir. Sağlıklı çocuklarda prevelansın %0,4-1,8 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Ateşli idrar yolu enfeksiyonu geçirenlerde insidans %30-50 olarak bildirilmektedir. Alt üriner sistem disfonksiyonu (AÜSD) ile VUR arasında belirgin bir ilişki mevcuttur. AÜSD olan hastalarda VUR insidansı %40-60 arasında bulunmuştur. Erkekler daha sık VUR tanısı almaktadır fakat rezolüsyona daha eğilimlidirler. Kardeşinde VUR saptanmış olan çocuklarda VUR insidansı %27,4 (%3-51), ebeveyninde reflü olan çocuklarda ise %35,7 (%21, 2 - 61, 4) olarak bulunmuştur.

TANI

Tanısal değerlendirme, çocuğun genel sağlık durumunu ve gelişimini, idrar yolu enfeksiyonlarının varlığını, böbrek duru-

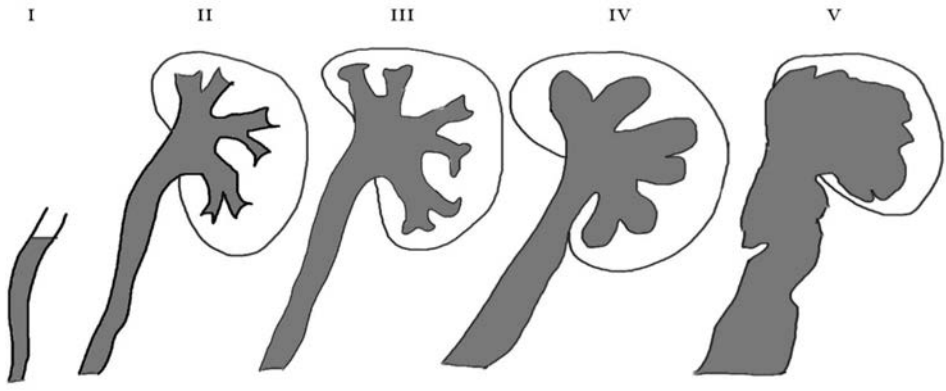
munu, VUR varlığını ve alt üriner sistem semptomlarını (AÜSS) değerlendirmeyi amaçlamalıdır. Temel tanısal değerlendirme, ayrıntılı bir tıbbi öyküyü (aile öyküsü ve AÜSS taraması dahil), kan basıncı ölçümünü içeren fizik muayeneyi, idrar tahlilini (proteinüriyi değerlendirme), idrar kültürünü ve bilateral renal parankimal anormallikleri olan hastalarda serum kreatinini içerir.

Standart görüntüleme testleri üriner sistem ultrasonografisi, VCUG ve nükleer renal taramaları içerir. Reflü tanısında VCUG çok önemlidir. Bu test kesin anatomik detay sağlar ve VUR'un derecelendirilmesine olanak tanır. 1985 yılında, Uluslararası Reflü Çalışma Komitesi, VUR sınıflandırması için bir sistem tanıttı. Derecelendirme sistemi, daha önceki iki sınıflandırmayı birleştirir ve VCUG'da üreter, renal pelvis ve kalikslerin retrograd dolum ve dilatasyonunun derecesine dayanır. Bu sınıflama 5 dereceden oluşmaktadır.

- 1. Derece: dilatasyon yok, üreterle sınırlı, renal pelvise ulaşmayan,
- 2. Derece: dilatasyon yok, renal pelvise ulaşan,
- 3. Derece: üreter, renal pelvis ve kalikslerde hafif-orta derecede dilatasyon var, fornikslerde hafif küntleşme,
- 4. Derece: orta derecede üreteral tortiyozite ve fornikslerde orta derecede küntleşmeye sebep olan pelvis ve kalikse dilatasyon,
- 5. Derece: üreterde ciddi tortiyoziteyle beraber pelvis ve kalikslerde ileri derecede dilatasyon, papiller görünümün kaybı

Şekil 1'de derecelendirme sistemi gösterilmektedir.

VCUG tamamen subjektif bir değerlendirme değildir, yapılan merkezin değerlendirmesine ve çekim protokolüne bağlıdır. Hem dolum, hem de boşaltım fazlarının düzgün bir şekilde çekilmesi önemlidir. Özellikle işeme fazının üretra görüntülerini de (AP ve oblik pozlar) içermesine dikkat edilmelidir; aksi takdirde üretra ile ilgili patolojilerin atlanma riski vardır. VCUG değerlendirilirken tanı ve tedavi sonrası değerlendirme yapılacaksa mümkünse aynı merkezde aynı çekim protokolü uygulan-



Şekil 1. Uluslararası Reflü Çalışma Komitesi, VUR sınıflandırması

ması daha doğru bir değerlendirme sağlayacaktır.

DMSA, renal kortikal görüntüleme için en iyi ajandır. Proksimal renal tübüler hücreler tarafından tutulur ve renal parankim fonksiyonu açısından da iyi bir göstergedir. Skarlı veya akut inflame alanlarda DMSA tutulumu azdır ve hipoaktif alan şeklinde görülür. Bu nedenle DMSA renal skar değerlendirilmesinde en önemli tanı yöntemidir. Alt üriner sistem disfonksiyonu açısından şüpheli durumlarda başlangıçta işeme çizelgesi, ultrasonografi veya üroflowmetri gibi testlerle değerlendirme ve takip yeterli olabilmektedir.

Prenatal hidronefrozu olan çocuklarda VUR prevelansı yaklaşık %16'dır. 2021 Avrupa Üroloji Kılavuzuna göre prenatal hidronefroz tanılı çocuklarda standart yaklaşım postnatal dönemde ultrasonografi ile değerlendirmedir. İlk 24-48 saat, fizyolojik olarak oligürik bir dönemdir ve ultrasonografi ile değerlendirmenin doğumun 2-3. günden sonra ilk hafta içinde yapılması daha uygundur. Hidronefroz derecesi VUR varlığı ve derecesi açısından güvenilir değildir. VCUG ile değerlendirme bilateral yüksek dereceli hidronefroz, çift sistem ve hidronefroz, üreterosel, üreter dilatasyonu ve mesanede anormallik saptandığı olgularda önerilmektedir, çünkü bu durumlarda VUR saptama oranı yüksektir. Diğer durumlarda rutin VCUG ile VUR taranması opsiyoneldir. Aileler üriner enfeksiyon konusunda bilgilendirilmelidir ve semptomatik enfeksiyon gelişirse VCUG ile değerlendirme düşünülmelidir.

Kardeş reflüsü ve ebeveyn reflüsü olan çocukların değerlendirmesinde 2021 Avrupa Kılavuzlarına göre kesinlik yoktur. Kimi yazarlar erken tanı ve tedavinin skar ve renal fonksiyon kaybını önlediğini öne sürse de, bazı yazarlar da gereksiz fazla tedaviden çekinmektedir. Erken tarama ve tedavi, renal hasar gelişimini önlemede geç taramaya göre daha etkindir. Kılavuz, öncelikli olarak üriner ultrasonografi yapılmasını önermektedir. Ultrasonografide renal skar bulgusu varsa veya üriner sistem enfeksiyon öyküsü varsa VCUG düşünülmesini önermektedir. Tuvalet eğitimli ve asemptomatik büyük çocuklarda rutin VUR taramasını önermemektedir.

2021 Avrupa Üroloji Kılavuzlarına göre kanıtlanmış ilk ateşli idrar yolu enfeksiyonundan sonra 0-2 yaş arasında rutin bir VCUG önerisi, en güvenli yaklaşımdır, çünkü reflü tespiti için hasta seçme kriterlerine ilişkin kanıtlar zayıftır. Ateşli enfeksiyonu olan ve anormal renal ultrasonografi bulguları olan çocukların renal skar geliştirme riski daha yüksek olabilir ve hepsi reflü açısından değerlendirilmelidir. Reflü teşhisi konulursa, daha ileri değerlendirme geleneksel olarak bir DMSA taramasından oluşur.

Literatürdeki çeşitli çalışmaların önerdiği gibi, alternatif bir "top-down" yaklaşım da bir seçenektir. Bu yaklaşımda, piyelonefritin varlığını belirlemek için ateşli idrar yolu enfeksiyonu zamanına yakın bir başlangıç DMSA taraması uygulanır ve ardından DMSA taraması böbrek tutulumunu ortaya çıkarırsa VCUG ile tetkik yapmaya devam edilir. Ardından VCUG yapılmayan normal bir DMSA taraması, vakaların %5-27'sinde VUR'u tanımlamada başarısız olacaktır, kaçırılan VUR muhtemelen daha az anlamlı-

dır. Buna karşılık, VCUG içermeyen normal bir DMSA taraması, tarananların > %50'sinde gereksiz VCUG'yi önler.

Alt üriner sistem disfonksiyonunun (AÜSD) saptanması, VUR'lu çocukların tedavisinde esastır. Reflünün, AÜSD düzeltilmesinden sonra daha hızlı düzeldiği ve AÜSD olan hastalarda idrar yolu enfeksiyonu ve renal skar gelişimi için daha yüksek risk oluşturduğu öne sürülmektedir. VUR'u olan herhangi bir hastada her iki durumun birlikte varlığı araştırılmalıdır. AÜSD'yi düşündüren semptomlar varsa (örn. aciliyet, ıslanma, kabızlık veya tutma manevraları), işeme çizelgeleri, üroflowmetri ve rezidüel idrar tayinini içeren kapsamlı bir öykü ve muayene altta yatan AÜSD'yi güvenilir şekilde teşhis edecektir.

AÜSD'de de VUR sıklıkla düşük derecelidir ve ultrasonografi bulguları normaldir. AÜSD'li tüm çocuklarda VCUG yapılması için bir endikasyon yoktur, ancak ateşli enfeksiyonların varlığı titizlikle araştırılmalıdır. Avrupa Üroloji Klavuzu, AÜSD ve VUR'un bir arada bulunduğu durumlarda, videoürodinami gibi her iki koşulu da kapsayan bir test yapmanın daha iyi olacağını vurgulamaktadır.

TEDAVİ

Vezikoüretereal reflü tedavisinde iki ana yaklaşım söz konusudur. Konservatif tedavi ve cerrahi tedavi bu temel yaklaşımlardır.

Konservatif tedavi

Konservatif tedavinin amacı ateşli idrar yolu enfeksiyonunun önlenmesidir. Şu anlayışa dayanmaktadır:

- VUR, çoğunlukla düşük dereceli reflüsü olan genç hastalarda kendiliğinden düzelir. Dört ile beş yıllık takipte, rezolüsyon VUR I ve II derecelerinde yaklaşık %80 ve VUR dereceleri III-V'de %30-50'dir.
- Bilateral yüksek dereceli reflü için spontan rezolüsyon düşüktür.
- VUR, hastalarda enfeksiyon olmadığında ve normal alt üriner sistem fonksiyonunda böbreğe zarar vermez.
- Küçük skarların hipertansiyona, böbrek yetmezliğine veya hamilelik sırasında sorunlara neden olabileceğine dair bir kanıt yoktur. Gerçekten de, bunlar sadece ciddi bilateral böbrek hasarı durumlarında mümkündür.
- Konservatif yaklaşım, AÜSD'li hastalarda bekle-gör yaklaşımı, aralıklı veya sürekli antibiyotik profilaksisi ve mesane rehabilitasyonunu içerir.
- Erken bebeklik döneminde sünnet, normal çocuklarda enfeksiyon riskini azaltmada etkili olduğu için konservatif yaklaşımın bir parçası olarak düşünülebilir.

Görüntüleme çalışmaları ile düzenli takip (örn. VCUG, nükleer sistografi veya DMSA taraması), spontan rezolüsyon ve böbrek durumunu izlemek için konservatif yönetimin bir parçasıdır. Profilaksiye rağmen tüm ateşli enfeksiyon vakalarında konservatif tedavi bırakılmalı ve müdahale düşünülmelidir. Vezikoüreteral reflü, özellikle AÜSD ile birlikte olduğunda idrar yolu enfeksiyonu ve renal skar riskini artırır. Birçok prospektif çalışma, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve renal skar oluşumunun

önlenmesinde sürekli antibiyotik profilaksisinin rolünü değerlendirmiştir. Her reflü hastasında antibiyotik profilaksisine gerek olmayacağı açıktır.

Çalışmalar, düşük dereceli reflüde sürekli antibiyotik tedavisinin faydasının hiç olmadığını veya çok az olduğunu gösteriyor. Sürekli antibiyotik profilaksisi, evre III ve IV reflü hastalarında tekrarlayan enfeksiyonları önlemede faydalıdır, ancak daha fazla böbrek hasarını önlemede kullanımı kanıtlanmamıştır.

RIVUR çalışması, derece I-IV VUR'lu 2-72 aylık 607 çocuğu kapsayan randomize, plasebo kontrollü, çift kör, çok merkezli çalışmadır. RIVUR çalışması, profilaksinin, artan antimikrobiyal direnç pahasına, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu riskini %50 oranında azalttığını, ancak böbrek skarlaşması ve sonuçlarını (hipertansiyon ve böbrek yetmezliği) azaltmadığını göstermiştir.

RIVUR verilerinin bir risk sınıflandırma sistemine dayalı ek incelemesi, antibiyotik profilaksisinden önemli ölçüde fayda sağlayacak yüksek risk grubunu (sünnetsiz erkekler; mesane barsak disfonksiyonu varlığı ve yüksek dereceli reflü varlığı) tanımlar. Bu nedenle bu grup için seçici profilaksi önerilir. Profilaksiye ihtiyacı olmayan hastaları seçmek zor ve riskli olabilir. Çoğu durumda antibiyotik kullanmak güvenli bir yaklaşım olacaktır. Karar verme; genç yaş, yüksek dereceli VUR, tuvalet eğitimi/AÜSD durumu, kız cinsiyet ve sünnet durumu gibi idrar yolu enfeksiyonu için risk faktörlerinin varlığından etkilenebilir. Literatür, reflü hastalarında profilaksi süresi hakkında güvenilir bir bilgi vermese de, pratik bir yaklaşım, profilaksiyi çocuklar tuvalet eğitimi aldıktan sonraya kadar kullanmak ve AÜSD olmadığından emin olmak olacaktır. AÜSD ve reflü hastalarında sürekli antibiyotik profilaksisi zorunludur. Profilaksi kesildikten sonra idrar yolu enfeksiyonunun aktif gözetimi gereklidir. Takip şeması ve bir anti-reflü prosedürü uygulama veya antibiyotiğin sonlandırılması kararı da kişisel tercihlere ve hastaların ve bakıcıların tutumuna bağlı olabilir. Avantaj ve dezavantajların aile ile ayrıntılı olarak tartışılması şiddetle tavsiye edilir.

Konservatif tedavinin önemli komponentlerinden biri de AÜSD ve mesane barsak disfonksiyonunun ortadan kaldırılmasıdır. Mesane disfonksiyonunun tanınması ve uygun şekilde tedavi edilmesi oldukça önemlidir.

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavileri subüreterik enjeksiyon ya da üreteral reimplantasyon oluşturmaktadır. Ailenin konservatif yaklaşım isteği yok ise, takip açısından sosyoekonomik şartlar sağlanmıyorsa, profilaksiye rağmen devam eden ateşli idrar yolu enfeksiyonu oluyorsa yüksek dereceli reflü varsa takipte yeni skar alanları varsa ve puberteye ulaşmış kız çocuklarında reflüye yönelik düzeltici işlem düşünülebilir.

SUBÜRETERİK ENJEKSİYON

Biyolojik olarak parçalanabilen maddelerin mevcudiyeti ile birlikte, çocuklarda VUR tedavisinde uzun süreli antibiyotik profilaksisine ve açık cerrahi müdahaleye alternatif, hacim artırıcı maddelerin endoskopik subüreterik enjeksiyonu olmuştur. Sistoskopi yapılarak, üreterin intramural kısmı-

nın altına submukozal bir konumda bir hacim artırıcı materyal enjekte edilir. Enjekte edilen hacim arttırıcı ajan üreter ağzını ve distal üreteri yükseltir, böylece koaptasyon artar. Bu, antegrad akışına izin verirken idrarın üretere geri akışını önleyen lümenin daralmasına neden olur.

Son yirmi yılda, politetrafloroetilen (PTFE veya Teflon™), kollajen, otolog yağ, polidimetilsiloksan, silikon, kondrositler, bir dekstranomer/hyaluronik asit solüsyonu (Deflux™, Dexell®) ve daha yakın zamanda poliakrilatpolialkol kopolimer hidrojel (Vantris®) dahil olmak üzere çeşitli hacim artırıcı ajanlar kullanılmıştır.

En iyi sonuçlar PTFE ile elde edilmiş olmasına rağmen, partikül göçü ile ilgili endişeler nedeniyle PTFE'nin çocuklarda kullanımı onaylanmamıştır. Hepsi biyolojik olarak uyumlu olmalarına rağmen, kolajen ve kondrositler gibi diğer bileşikler iyi bir sonuç sağlamamıştır. Deflux™, çocuklarda VUR tedavisi için 2001 yılında ABD FDA tarafından onaylanmıştır. İlk klinik deneyler, bu yöntemin reflü tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Uzun süreli takipli çalışmalar, iki yıl içinde %20'ye varan yüksek bir nüks oranı olduğunu göstermiştir. 5.527 hasta ve 8.101 renal üniteyi kapsayan bir meta-analizde, derece I ve II reflü için bir tedaviyi takiben reflü rezolüsyon oranı %78.5, derece III için %72, derece IV için %63 ve Derece V için %51'dir. İlk enjeksiyon başarısız olursa, ikinci tedavi %68 ve üçüncü tedavi %34 başarı oranına sahiptir. Bir veya daha fazla enjeksiyonla toplam başarı oranı %85 idi. Başarı oranı, duplike (%50) sistemde, tekli (%73) sistemlere göre ve nöropatik mesanede (%62), normal (%74) mesaneye göre anlamlı olarak daha düşüktü.

AÇIK CERRAHİ İLE ÜRETERAL REİMPLANTASYON

Reflünün cerrahi olarak düzeltilmesi için çeşitli intra ve ekstravezikal teknikler tanımlanmıştır. Farklı yöntemlerin belirli avantajları ve komplikasyonları olmasına rağmen, hepsi üreterin submukozal gömülmesiyle üreterin intramural kısmını uzatmanın temel prensibini paylaşır. Tüm tekniklerin düşük komplikasyon oranı ve mükemmel başarı oranları (%92-98) ile güvenli olduğu gösterilmiştir. En popüler ve güvenilir açık prosedür, Cohen tarafından tanımlanan çapraz trigonal yeniden implantasyondur. Bu prosedürle ilgili temel endişe, çocuk büyüdüğünde, gerekirse endoskopik olarak üreterlere ulaşmanın zorluğudur. Alternatifler, suprahiatal yeniden implantasyon (Politano-Leadbetter tekniği) ve infrahiatal yeniden implantasyondur (Glenn-Anderson tekniği). Ekstravezikal bir prosedür (Lich-Gregoir) planlanıyorsa, mesane mukozasını ve üreter orifislerinin pozisyonunu ve konfigürasyonunu değerlendirmek için ameliyat öncesi sistoskopi yapılmalıdır. Bilateral reflüde intravezikal anti-reflü prosedürü düşünülebilir, çünkü eş zamanlı bilateral ekstravezikal reflü onarımı, ameliyat sonrası geçici idrar retansiyonu riskini artırır. Genel olarak, tüm cerrahi prosedürler, VUR'u düzeltmek için çok yüksek ve benzer başarı oranları sunar.

LAPAROSKOPİK VE ROBOT YARDIMLI ÜRETERAL REİMPLANTASYON

Bu tekniklerin uygulanabilirliğini gösteren önemli sayıda transperitoneal, ekstrave-

zikal ve pnömovezikoskopik intravezikal üreter reimplantasyonu vaka serisi olmuştur. Robotla çeşitli anti-reflü ameliyatları yapılmıştır ve en sık kullanılan ekstravezikal yaklaşımdır.

İlk raporlar, reflünün başarılı bir şekilde çözülmesi açısından açık cerrahi ile karşılaştırılabilir sonuçlar vermesine rağmen, Robotik Yardımlı Laparoskopik Üreteral Reimplantasyonun sonuçlarının yakın tarihli meta-analizi, geniş bir varyasyon aralığındadır ve ortalama olarak açık cerrahiye kıyasla zayıftır.

Avrupa Üroloji Derneği 2021 kılavuzlarına göre bazı risk gruplarında tedavi ve takip önerileri tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. EAU 2021 risk gruplarına göre tedavi ve takip

Risk Grubu	Başvuru Şekli	Başlangıç Tedavisi	Yorum	Takip
Yüksek	Tuvalet eğitimi sonrası, kız veya erkek, yüksek dereceli VUR(4-5), anormal böbrek bulguları, AÜSD var	AÜSD olanlarda her zaman profilaksi başlanmalı, araya giren enfeksiyon olanlarda veya VUR'un devamı halinde girişim düşünülmeli	Erken girişim ihtimali yüksek	İYE ve AÜSD açısından agresif takip, 6 ay sonra tam tekrar değerlendirme
Yüksek	Tuvalet eğitimi sonrası, kız veya erkek, yüksek dereceli VUR (4-5, anormal böbrek bulguları, AÜSD yok	Girişim düşünülmeli	Açık cerrahi sonuçları endoskopik yöntemden daha iyi	Endikasyon varsa ameliyat sonrası VCUG yapılabilir, puberte sonrasına kadar üst üriner sistem takibe alınmalı
Orta	Tuvalet eğitimi öncesi, semptomatik kız veya erkek, yüksek dereceli VUR (4-5.Derece) Anormal Böbrek bulguları	Profilaksi başlangıçta verilmeli, araya giren enfeksiyon olanlarda veya VUR'nin devamı halinde girişim düşünülmeli	Erkeklerde spontan rezolüsyon daha yüksek	İYE ve hidronefroz açısından takip edilmedi, 12-24 ay sonra tam tekrar değerlendirme
Orta	Asemptomatik (ANH veya kardeş VUR nedeniyle tanı konulan) yüksek dereceli VUR, anormal böbrek bulguları	Profilaksi başlangıçta verilmeli, araya giren enfeksiyon olanlarda veya VUR'un devamı halinde girişim düşünülmeli		İYE veya hidronefroz açısından takip edilmeli, 12-24 ay sonra tam tekrar değerlendirme
Orta	Tuvalet eğitimi sonrası kız veya erkek hasta, yüksek dereceli VUR, böbrekler normal, AÜSD var	AÜSD olanlarda her zaman profilaksi başlanmalı, araya giren enfeksiyon olanlarda veya VUR'un devamı halinde girişim düşünülmeli	Üroterapiye rağmen devam eden AÜSD varsa girişim düşünülmelidir. Girişim yöntemi değişiklik gösterebilir	İYE, AÜSD ve böbrekler için takip gereklidir. Başarılı üroterapi sonrası tam tekrar değerlendirme yapılmalıdır

Tablo 1. EAU 2021 risk gruplarına göre tedavi ve takip—Devamı

Risk Grubu	Başvuru Şekli	Başlangıç Tedavisi	Yorum	Takip
Orta	Tuvalet eğitimi sonrası düşük dereceli VUR olan semptomatik kız veya erkek, anormal böbrek bulguları, AÜSD var veya yok	Tedavi yöntemi değişiklik gösterebilir. Endoskopik tedavi bir seçim olabilir. AÜSD varsa tedavi verilmelidir.		Puberte sonrasına kadar İYE, AÜSD ve böbrek durumu takip edilmelidir.
Orta	Düşük dereceli VUR olan, böbrekleri normal, AÜSD olan tüm semptomatik hastalar	Başlangıç tedavisi profilaksi ile birlikte veya profilaksisiz -AÜSD'e yönelik olmalıdır		İYE ve AÜSD için takip yapılmalı
Düşük	Düşük dereceli VUR olan, böbrekleri normal, AÜSD olmayan tüm semptomatik hastalar	Tedavi verilmeyebilir ya da profilaksi verilebilir	Tedavi verilmeyecekse aile İYE riski hakkında bilgilendirilmelidir	İYE için takip edilmeli
Düşük	Düşük dereceli VUR'u olan, böbrekleri normal olan, semptomları olmayan tüm hastalar	Tedavi verilmeyebilir ya da yenidoğanlarda profilaksi verilebilir	Tedavi verilmeyecekse aile İYE riski hakkında bilgilendirilmeli	İYE için takip edilmeli

KAYNAKLAR

1. Tullus K. Vesicoureteric reflux in children. The Lancet. 2015;385(9965):371-9.
2. Baker R, Barbaris HT. Comparative results of urological evaluation of children with initial and recurrent urinary tract infection. The Journal of urology. 1976;116(4):503-4.
3. Oliveira E, Diniz J, Silva J, Rabelo E, Pontes A, Souza M. Features of primary vesicoureteric reflux detected by investigation of foetal hydronephrosis. International urology and nephrology. 1998;30(5):535-41.
4. Sargent M. Opinion: What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? Pediatric radiology. 2000;30(9).
5. Hannula A, Venhola M, Renko M, Pokka T, Huttunen N-P, Uhari M. Vesicoureteral reflux in children with suspected and proven urinary tract infection. Pediatric Nephrology. 2010;25(8):1463-9.
6. Ural Z, Ulman I, Avanoglu A. Bladder dynamics and vesicoureteral reflux: factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children. The Journal of urology. 2008;179(4):1564-
7. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, et al. Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel summary report: clinical practice guidelines for screening siblings of children with vesicoureteral reflux and neonates/infants with prenatal hydronephrosis. The Journal of urology. 2010;184(3):1145-51.
8. Darge K, Riedmiller H. Current status of vesicoureteral reflux diagnosis. World journal of urology. 2004;22(2):88-95.
9. Greenfield SP, Carpenter MA, Chesney RW, Zerin JM, Chow J. The RIVUR voiding cystourethrogram pilot study: experience with radiologic reading concordance. The Journal of urology. 2012;188(4):1608-12.
10. A't Hoen L, Bogaert G, Radmayr C, Dogan HS, Nijman RJ, Quaedackers J, et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. Journal of pediatric urology. 2021.
11. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L, Gardikis S, Hoberman A, et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. JAMA pediatrics. 2014;168(10):893-900.
12. Quirino IG, Silva JMP, Diniz JS, Lima EM, Rocha ACS, Simões e Silva AC, et al. Combined use of late

phase dimercapto-succinic acid renal scintigraphy and ultrasound as first line screening after urinary tract infection in children. The Journal of urology. 2011;185(1):258-63.
13. Noe HN. The long-term results of prospective sibling reflux screening. The Journal of urology. 1992;148(5 Part 2):1739-42.
14. Elder JS, Peters CA, Arant BS, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. The Journal of urology. 1997;157(5):1846-51.
15. Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. Archives of Disease in Childhood. 2005;90(8):853-8.
16. Greenfield SP. Antibiotic prophylaxis in pediatric urology: an update. Current urology reports. 2011;12(2):126-31.
17. Wang H-HS, Gbadegesin RA, Foreman JW, Nagaraj SK, Wigfall DR, Wiener JS, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis. The Journal of urology. 2015;193(3):963-9.
18. Wang ZT, Wehbi E, Alam Y, Khoury A. A reanalysis of the RIVUR trial using a risk classification system. The Journal of urology. 2018;199(6):1608-14.
19. Dogan HS, Altan M, Citamak B, Bozaci AC, Koni A, Tekgul S. Factors affecting the success of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux and comparison of two dextranomer based bulking agents: does bulking substance matter? Journal of pediatric urology. 2015;11(2):90. e1-. e5.
20. Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. The Journal of urology. 2006;175(2):716-22.
21. Duckett JW, Dixon Walker R, Weiss R. Surgical results: international reflux study in children—United States branch. The Journal of urology. 1992;148(5 Part 2):1674-5.
22. LIPSKI BA, MITCHELL ME, BURNS MW. Voiding dysfunction after bilateral extravesical ureteral reimplantation. The Journal of urology. 1998;159(3):1019-21.
23. Deng T, Liu B, Luo L, Duan X, Cai C, Zhao Z, et al. Robot-assisted laparoscopic versus open ureteral reimplantation for pediatric vesicoureteral reflux: a systematic review and meta-analysis. World journal of urology. 2018;36(5):819-28.

İnterseks (Cinsel Gelişim Kusurları)

Hasan Anıl KURT, Ahmet Reşit ERSAY

96 Bölüm

TANIM VE TERMİNOLOJİ

Anormal cinsel gelişim bozukluğuna neden olan moleküler genetik etkenlerin belirlenmesindeki gelişmeler ile etik durumlar ve hasta ile ebeveynlerin empati düzeylerinin artışı sonucunda, sınıflandırmada yeniden gözden geçirme için itici bir neden oluşmuştur. Daha önceki tanımlar ve terminoloji sonucunda hasta; ebeveyn için küçük düşürücü, hekim için kafa karıştırıcı bulunmuştur. Cinsel gelişim bozukluğu (DSD, disorders of sex development) tanımı; kromozomal, anatomik veya gonodal seksüel yapısı atipik olan konjenital durumlar için önerilmiş yeni bir terimdir. Yeni sınıflandırma Tablo 1'de özetlenmiştir.

Geleneksel olarak psikososyal gelişim 3 komponent içermektedir; **1**: Cinsel kimlik; kişinin kendini erkek ya da kadın olarak tanımlamasıdır. **2**: Cinsel rol (cinsiyete özgü tipik davranış) ve psikolojik özellikleri tanımlar. Toplumda cinsellik dimorfiktir (oyuncak seçimi ve fiziksel saldırganlık gibi). **3**: Cinsel eğilim; erotik ilginin yönelimini belirler (homoseksüel, biseksüel, hete-

Tablo 1. Yeni Sınıflandırma

Önceki	Önerilen
Intersex	DSD
Erkek psödohermafrodit XY erkeğin yetersiz virilizasyonu; XY erkeğin maskülanizasyonu	46 XY DSD
Kadın psödohermafrodit XX kadının aşırı virilizasyonu, XX kadının maskülinizasyonu,	46 XX DSD
Gerçek Hermafrodit	Ovotestiküler DSD
XX erkek veya XX sex reversal	46 XX testiküler DSD
XY sex reversal	46 XY komplet gonadal disgenezi

roseksüel) ve davranış, fantezi veya cazibeyi içerir. Psikoseksüel gelişim; androjen maruziyeti, seks kromozom genleri, beyin yapısı, sosyal şartlar ve aile içi dinamikler gibi faktörlerden etkilenir.

Cinsiyetten memnuniyetsizlik, atanan cinsel kimlikten mutsuzluk anlamına gelir. Cinsel memnuniyetsizliğin nedenleri, seksüel gelişim bozukluğu olmayan bireylerin arasında bile tam anlaşılamamıştır. Cinsel memnuniyetsizlik prenatal androjen seviyesi düşüklüğüne ve aile ortamına (örneğin, ebeveyn psikopatolojileri, karşı cinse yönelim davranışı konusunda yıldırma) bağlansa da bu faktörlerin etken olduğu kesin değildir. Cinsiyetten memnuniyetsizlik, seksüel gelişim bozukluğu olanlarda normal popülasyondan daha sıktır. Fakat bunu karyotip, prenatal androjen maruziyeti, virilizasyon ve atanan cinsel kimliğe göre öngörmek zordur. Prenatal androjen maruziyeti; anne ilgisi ve seksüel oryantasyon gibi diğer psikososyal karakteristiklerle ilişkilidir. Konjenital adrenal hiperplazili kızlardan (KAH) doz bağımlı etki ile daha çok virilizasyon olan ve daha çok mutasyonlu olanlar erkek oyuncakları ile daha fazla oynarlar. Prenatal androjen maruziyeti ayrıca anne ilgisi ve seksüel oryantasyon gibi psikolojik özellikler ile ilgilidir. Seksüel gelişim bozukluğu olan bireylerde eşcinsel eğilim (yetiştirme cinsiyetine göre) veya güçlü çapraz seks ilişkisi yanlış atanmış cinsiyet göstergesi değildir. Psikososyal gelişimin bireylerdeki varyasyonlarını anlamak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Ama sonuçlar zamanlama, androjen maruziyet tipi, reseptör duyarlılığı ve sosyal ortamdan etkilenebilir.

Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda beyin ve davranış üzerine seks kromozomlarının belirgin etkisi vardır. Bununla birlikte komplet androjen duyarsızlığı sendromlu (KADS) hastalarda Y kromozom geninin davranış rolü üzerindeki etkisi tam gösterilememiştir.

GENEL KAVRAMLAR

Tablo 2. Optimal bir değerlendirme için dikkat edilmesi gereken unsurlar

- Yeni doğanda cinsiyet ataması işlemi uzman değerlendirmesi öncesi önlenmelidir.
- Değerlendirme ve uzun dönem tedavi, tecrübeli bir multidisipliner merkezde yapılmalıdır.
- Tüm bireyler cinsel kimliklendirilmelidir.
- Aile ve hasta ile açık iletişim yapılmalıdır.
- Hasta ve aile endişeleri göz önüne alınmalıdır.

Cinsel gelişim bozukluğu olan bireyler iyi motive edilmiş, fonksiyonel bir toplum üyesi olabilirler. Cinsel gelişim bozukluğu bir utanç unsuru değildir. Sağlık ekibi, aile ile birlikte en iyi sonuca ulaşmak için çalışır. Sağlık ekibi öncelikli olarak ebeveynlere aile ve yakınları ile hangi bilgileri paylaşacaklarını belirtmelidir. Ebeveynler seksüel gelişim bozukluğu hakkında bilgilendirilmelidir.

MULTİDİSİPLİNER EKİP

Çekirdek ekip içerisinde genetik uzmanı, neonatoloji uzmanı, pediatrist, cerrahi ve/veya üroloji uzmanı, etik uzmanı ve sosyal hizmet uzmanı olmalıdır. Ayrıca bu grup içerisindeki tüm çalışanlar cinsel gelişim bozukluğu konusunda deneyimli olmalıdır. Aile ile sürekli iletişim önemlidir. Ekip herhangi bir öneri yapmadan önce cinsiyet

tayini ve tedavi seçenekleri ile ilgili klinik yönetim için bir plan geliştirilmelidir. İdeal olarak aile ile görüşmeler uygun iletişim becerileri olan profesyoneller tarafından yapılmalıdır. Geçici bakım hem pediatrik hem de erişkinlerde deneyimi olan uzmanlardan oluşan multidisipliner bir çalışma ile organize edilmelidir. Destek grupları da cinsel gelişim bozukluğu olan hastalara ve ailelere bakım sunumunda önemli bir role sahip olabilirler.

KLİNİK DEĞERLENDİRME

Tablo 3. Yenidoğanda cinsel gelişim bozukluğu düşündüren bulgular

- Belirgin şüpheli genital görünüm (ambigious genitale)
- Büyük klitoris, posterior labial füzyon, inguinal veya labial kitle ile birlikte olan kadın genital yapı
- Mikropenis, non palpabl testis, izole perineal hipospadias ve inmemiş testis ile birlikte olan belirgin hipospadias
- Aile hikayesi varlığı
- Genital ve karyotipik uyumsuzluk

Tablo 4. Geç başvuran olgularda cinsel gelişim bozukluğu düşündüren bulgular

- Ayrım yapılamayan genital görünüm
- Kadında inguinal herni
- Tamamlanmayan puberte
- Primer amenore
- Erkekte meme gelişimi
- Erkekte gross hematüri ile birlikte görülebilir.

Seksüel gelişim bozukluğu düşünülen hastanın değerlendirilmesi:

- **Hikaye**
  - ebeveyn akrabalığı
  - geçmiş genital anomalili çocuk
  - geçmiş neonatal ölüm
  - diğer aile fertlerinde primer amenore veya infertilite
  - annenin androjen maruziyeti
  - büyüme geriliği, kusma, neonatal diyare

- **Fizik muayene**
  - genital bölge veya areolar bölgede pigmentasyon
  - hipospadias veya ürogenital sinus
  - fallus boyutu
  - palpabl ve/veya simetrik gonadlar
  - kan basıncı

- **Tetkik**
  - Karyotip analizi
  - İdrar tetkiki
  - Adrenal streoidler
  - Kan tetkiki
  - 17 hidroksiprogesteron,
  - Elektrolitler,
  - LH,
  - FSH,
  - Testesteron,
  - Kortizol
  - ACTH
  - Ultrasonografi
  - Genitogram
  - hCG stimulasyon testi
  - Androjen bağlanma çalışmaları
  - Endoskopi

Herhangi bir şüphe durumunda ilk yapılması gereken labarotuar tetkikleri

- Karyotip analizi
- Plasma 17 hidroksiprogesteron düzeyi
- Plasma elektrolitleri
- Ultrasonografi (müllerian kanal varlığı?)

Bu ilk basamak testleri özellikle konjenital adrenal hiperplazi varlığı veya ekartasyonu için yapılmalıdır.

Tanısal Değerlendirme

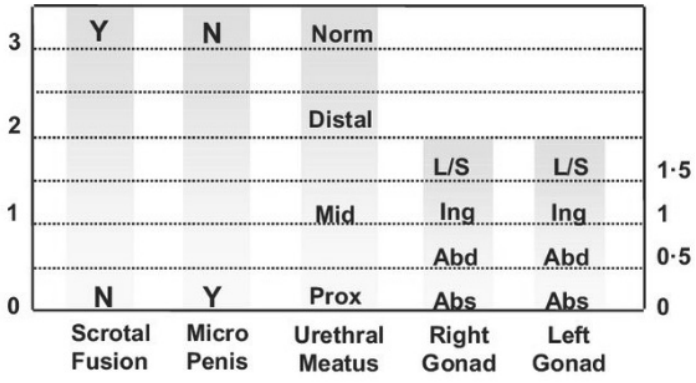
Cinsel gelişim bozukluğunun genetik temelinin anlaşılmasıyla önemli bir ilerleme kaydedilmiş olsa da henüz spesifik moleküler tanı yaklaşık %20 cinsel gelişim bozukluğu olan olguda açıklanmıştır. 46 XX virilize hastaların önemli kısmı konjenital adrenal hiperplazili hastalardır. Ayrıca 46 XY cinsel gelişim bozuklukluğu olan çocukların sadece yarısı kesin tanıya ulaşabilir. Tanı için diagnostik algoritimalar vardır fakat tek ya da kesin şekilde önerilebilen bir algoritma yoktur.

Tüm bu testler yaklaşık olarak 48 saat içinde sonuçlanacaktır. Bunlardan başka tanı için ileri araştırmalar gerekebilir. Bunlar testiküler ve adrenal steroid sentezini değerlendirmek için yapılan hCG ve ACTH testleri, idrar steroid analizi, gonadal görüntüleme ve biyopsiyi içerir. (hCG stimülasyon testi; 46 XY DSD ana sendromlarında, leydig hücre potansiyelini belirlemede özellikle yardımcıdır.) Bazı gen analizleri gelişmiş laboratuarlarda yapılır ancak mevcut moleküler tanıda; maliyet, erişebilirlik ve kalite kontrolü gibi sorunlar vardır.

Tablo 5. Yeni doğanda ilk basamak testleri

- Karyotip analizi
- İdrar tetkiki
- Kan tetkiki
  - 17 hidroksiprogesteron
  - Elektrolitler
  - LH
  - FSH
  - Testesteron
  - Kortizol
  - Anti müllerian hormon
- Ultrasonografi (abdomino-pelvik)

Daha fazla klinik değerlendirme gerektiren ve bir uzman tarafından soruşturma için dikkat edilmesi gereken şüpheli DSD olan bebekler; izole perineal hipospadias, izole mikropenis, izole klitoromegali, ailesel hipospadiasın herhangi bir biçimde olanı ve birde dış maskülinizasyon puanı (EMS) 11'in altında olanlar ile genital anomalileri bir arada olanları içermelidir (Şekil 1). Bu tek taraflı inguinal testis ile izole glandüler veya midpenil hipospadiaslı erkek çocukların gereksiz detaylı araştırmalarını önlemede yarıdımcı olacaktır. Etkilenen vakaların yaklaşık % 25'inde, DSD karmaşık durumun bir parçasıdır.



Şekil 1. Dış maskülinizasyon puan hesabı (EMS)

CİNSİYET TAYİNİ

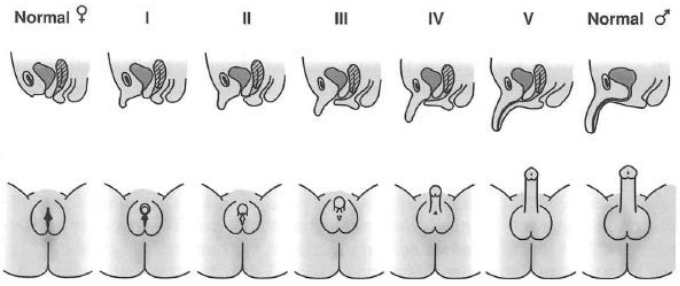
Cinsiyet tayini komplike bir konudur ve kesin tanı konulduktan sonra karar verilmelidir.

Tablo 6. Karar verme esnasında dikkate alınan hususlar

- Tanı konulma yaşı
- Fertilite potansiyeli
- Penis boyu
- Fonksiyonel vagina varlığı
- Endokrin fonksiyonlar
- Malignite potansiyeli
- Antenatal androjen maruziyeti
- Genel görünüm
- Psikososyal iyilik hali

YENİDOĞANLARDA CİNSİYET ATAMA

Bebeklik döneminde kadın olarak tanımlanan 46 XX KAH'lı hastaların %90'ından fazlası ve tüm 46 XY komplet androjen duyarsızlık sendromlu (KADS) hastaların tamamının cinsel kimlikleri kadın olarak tanımlanır. Kanıtlar 46 XX KAH'lı ve belirgin virilize hastaların kadın olarak atanmasını önerir. Bebeklikte kadın olarak atanan 5-alfa redüktaz eksikliği olan hastaların yaklaşık %60'ı pubertede virilize olur ve erkek olarak yaşar. Tanısı bebeklikte konulan 5-alfa redüktaz ve muhtemel 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz bozukluklarında cinsiyet atamasında kanıt sağlanması için; çoğunlukta bulunan erkek cinsiyet kombinasyonu ve potansiyel fertilite (5-alfa redüktaz bozukluğunda dokümante edilebilir ama 17 beta hidroksistreoid dehidrogenaz eksikliğinde bilinmemektedir.) göz önüne alınmalıdır. PADS (parsiyel androjen duyarsızlık sendromu), androjen biyosentez defektli ve inkomplet gonodal disgenezisli hastaların %25'inde ister erkek ister kadın olarak yetiştirilsinler, cinsiyetten memnuniyetsizlik vardır. Eldeki veriler mikropenisli hastaların erkek olarak yetiştirilmesini destekler. Erkek veya kadın olarak yetiştirilmeleri dikkate alındığında her iki durumda da eşit memnuniyetsizlik vardır. Ancak erkek olarak yetiştirilen hastaların cerrahi müdahaleye ihtiyacı olmayabilir ve fertilite ihtimalleri vardır. Ovotestiküler cinsel gelişim bozukluğu olan hastalarda yetiştirilme kararı; fertilite, gonadal farklılaşma ile genital organların yeniden yapılandırılabilme olasılıkları göz önüne alınarak seçilmelidir. Mikst gonodal disgenezi durumunda göz önüne alınması gereken faktörler; prenatal androjen maruziyeti, ergenlik dönemi ve sonrasında testiküler fonksiyon, fallik gelişim ve gonadal lokalizasyondur. Kloakal ekstrofilisi olan



Bazı yazarlar tarafından genel interseks durumlarında da kullanılan, KAH'lı dişi hastalarda eksternal genitalyanın maskülinizasyon derecelerini gösteren Prader klasifikasyonu (Prader A. Die Haufigkeit der kongenitalen androgenitalen Syndroms. Helv Pediatr Acta 1958;13:426'dan alınmıştır).

Şekil 2. Prader klasifikasyonu

ve kadın olarak yetiştirilen bireylerin cinsel kimliklerinden memnuniyetleri farklılık gösterebilir fakat %65'ten fazlası kadın olarak yaşar.

Tablo 7. Pediatrik Ürolojinin Rolü

• **Tanısal Rolü**
• Klinik Muayene
• Ultrasonografi
• Genital Muayene
• Sistoskopi
• Tanısal Laparoskopi
• **Tedavi Edici Rolü**
• Cerrahi Erkekleştirme
• Cerrahi Kızlaştırma
• Gonadların Çıkarılması

CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi tedavi planlanmadan önce, cerrah öncelikle çocukluk çağından ergenliğe kadar sürecek bir takım cerrahi prosedürlerin sorumluluğunu almalıdır. Cerrahi girişimleri, bu alanda deneyimli rekonstrüktif cerrahlar yapabilir.

Cerrahi sadece şiddetli virilizasyon olgularında düşünülmeli (Prader III, IV ve V) ve eğer uygunsa, ortak ürogenital sinüs varlığında uygulanmalıdır. Klitoral cerrahi ile orgazmik fonksiyon ve erektil duygulanım bozulabileceğinden; cerrahi prosedür, erektil fonksiyonların ve klitoris innervasyonunun anatomik olarak korunmasına dayanacak şekilde planlanmalıdır. Kesinlikle kozmetik görünüm yerine fonksiyonel sonuçlara daha çok önem verilmelidir. Hayatın ilk bir yılında kozmetik nedenlerle uygulanan ameliyatların ailesel stresi azalttığına, çocuk ve aile arasındaki bağlılığı kuvvetlendirdiğine yönelik genel inanışın aksine bu inanışı destekleyen sistematik kanıt yoktur.

Vagina ve üretranın erken ayrılmasına dair şu anda yeterli veri yoktur. Erken rekonstrüksiyon için gerekçe American Academy of Pediatrics (APP) önerilerine dayanmaktadır. Bu rekonstrüksiyon, bebeklik döneminde östrojenin doku üzerine etkileri ve fallop tüpleri aracılığı ile üriner trakt ile periton arası bağlantıdan oluşabilecek potansiyel bir komplikasyondan kaçınmak için uygulanmaktadır.

Cerrahi rekonstrüksiyon ergenlik esnasında tekrar gerekecektir. Vaginal dilatasyon puberteden önce yapılabilir. Cerrah; ürogenital sinus bozukluklarını düzeltebilmek için bir dizi ameliyat tekniğine hakim olmalıdır. Eksik veya yetersiz vagina; hastanın psikolojik olarak motive olduğu ergenlik döneminde vaginoplastiyi gerektirir. Hiçbir teknik, tek başına evrensel olarak başarılı olmamıştır. Tüm vaginoplasti tekniklerinin spesifik avantaj ve dezavantajları vardır (dermal ve gastrointestinal vaginoplastiler). Cinsel gelişim bozukluğu ile ilişkili hipospadias varlığında kordun düzeltilmesi, üretral rekonstrüksiyon ve akılcı testesteron kullanılması gibi standart teknikler kabul edilir. Eğer başarılı cinsiyet kimliklendirmesi bu prosedüre bağlı ise; yetişkinlikte yapılan falloplastinin önemi ve kompleksliği danışmanlık döneminin başlangıcında hesaba katılmalıdır. Hastalara penil rekonstruksiyon hakkında gerçekçi olmayan beklentiler verilmemelidir. Asemptomatik utrikulus ve müllerian kalıntılar gibi uyumsuz yapılar gelecekte semptomları nedeniyle cerrahi müdahale gerektirecek olsa bile proflaktik olarak çıkartılmalarına gerek yoktur. Ergenlikte başarılı bir neofalloplasti geçirmiş erkek için penil protez takılabilir ancak yüksek

morbiditesi vardır. KADS ve PADS'li kadın olarak büyütülen hastaların testisi ergenlikte malignite riskini önlemek için alınabilir. Östrojen replasman tedavisinin varlığı, testislerin erken zamanda cerrahi müdahale ile çıkarılmasına izin verir. Östrojen replasman tedavisi aynı zamanda testis varlığına bağlı herni, psikolojik problemler ve malignite riskini de etkilemiş olur. KADS'li hastalarda rapor edilen en erken malignite 14 yaşında olduğu için ebeveynlerin operasyonu erişkin yaşa kadar ertelenmesi konusunda ikna olmalarını kolaylaştırır. Kadın olarak büyütülen MGD'li (miks gonadal disgenezi) hastalarda streak gonad ergenlikte laparoskopik olarak çıkartılabilir. Bilateral gonadektomi; bilateral streak gonadlı, gonadal disgenezi ve Y kromozomlu kadınlarda erken yaşlarda uygulanabilir. Androjen biyosentez defektli, kadın olarak büyütülmüş hastalarda gonadektomi puberteden önce uygulanabilir. Gonadal disgenezili hastalarda skrotal testis malignite riski taşır. Kesin öneri pubertede testis biyopsisi ile karsinoma in situ veya indiferansiye intratubuler germ hücre belirtisi aranmasıdır. Eğer sonuç pozitif ise tedavi edici düşük doz lokal radyoterapi öncesi sperm depolanması yapılmalıdır.

Cinsel gelişim bozukluğunun cerrahi tedavisinde doğurganlık sonucunu kolaylaştıracak seçenekler düşünülmelidir. Asemptomatik utriculuslu hastalarda vas deferensin devamlılığını korumak için laparoskopik olarak çıkartılması düşünülebilir. Bilateral ovotestisli hastaların fonksiyonel over dokusundan dolayı fertilite potansiyelleri vardır. Ovarian ve testiküler doku ayrımı teknik olarak zordur ve eğer mümkünse erken yaşlarda yapılmalıdır.

SEKS STEROİD TEDAVİSİ

Disgenetik gonadlı hastalarda hipogonadizm yaygındır. Hastalarda seks steroidleri sentezinde defekt ve androjen direnci vardır. Pubertenin başlama zamanı değişebilir. Normal pubertal maturasyonun hormonal induksiyonu; psikososyal gelişim için psikososyal destek ile beraber; sekonder seks karakterlerinin gelişimini, pubertal büyüme hamlesini ve optimal kemik mineral birikimini stimule eder. Bu durumda kullanım için intramusküler testesteron, oral testesteron, transdermal testesteron preparatları mevcuttur. PADS'li hastalar suprafizyolojik dozda testesterona ihtiyaç duyabilirler.

Hipogonadizmli bayan hastalar öströjen desteği alabilirler. Böylece puberte ve mens döngüsü sağlanmış olur. Ayrıca prosgestin de sıklıkla kullanılır. Bir progestin preparatı 1-2 yıl östrojen kullanımı sonrası veya vajinal kanama sonrası eklenebilir.

PSİKOSOSYAL TEDAVİ

Cinsel gelişim bozukluğu uzmanı; ruh sağlığı personeli tarafından sağlanan psikososyal bakım, pozitif adaptasyonu teşvik etmek amacıyla ekibin ayrılmaz bir parçası olmalıdır. Bu uzman; tedavi ekibine cinsel kimliklendirme, cerrahi zamanlama ve hormon tedavisi için gerekli yardımı sağlar. Çocuk cinsel kimliği değerlendirmek için yeterince geliştirilince, cinsiyet değiştirme ile ilgili tartışmalara dahil edilmelidir. Cinsel kimlik gelişimi 3 yaşından önce başlar. Fakat en erken başlama yaşı net değildir. Cinsel kimlik empoze edilmesi için 18 aylık dönemin üst sınır olduğu genellemesi kabul edilir. Tekrar kimliklendirme tartışmalarında çocuk-

luktaki cinsel memnuniyetsizliğin azaldığı hatırlanmalıdır ve bu karşı cins davranışı ile aynı anlamda değildir. Atipik cinsel rol, seksüel gelişim bozukluğu olan çocuklarda normal popülasyona göre daha sıktır. Fakat bu durum cinsel yeniden kimliklendirme için bir endikasyon değildir. Önemli cinsel rahatsızlık belirten çocuk ve adölesanlarda kapsamlı psikososyal değerlendirme ve duygularını eğitimli bir klinisyen ile tespit etme ihtiyacı vardır. Eğer amaç devam eden cinsiyeti değiştirmek ise hasta desteklenmelidir.

Karyotip, gonadal durum ve gelecekteki fertilite umutları hakkındaki olaylar ile ilgili açıklama sürecinde işbirliği ve esnek bir bireysel temelli yaklaşım gerekir. Planlanma; ilk tanı anından itibaren ebeveynler ile yapılmalıdır. Çocuklar için sağlık eğitimi ve danışmanlık bilişsel ve psikolojik gelişimi değiştiren aşamalı ve sofistike bir süreçtir.

Yaşam kalitesi cinselliğin biyolojik göstergelerine bakılmaksızın aşık olma, randevulaşma, etkilenme, evlenme ve çocuk büyütmeyi kapsar. En sık karşılaşılan problem seksüel isteksizlik ve uyarılabilmede azalmadır. Bunlar libido azlığı olarak yanlış yorumlanabilir. Bazı hastalar samimi ilişkilerden kaçınırlar. Reddedilme korkularını gidermek ve bir ilişki yaşanmasının teşvik edilmesi gerekir. Odak sadece cinsel fonksiyon ve aktivite üzerinde değil, kişiler arası ilişkide olmalıdır.

Tekrarlayan genital muayene, özellikle fotoğraflama, utandırıcı olabilir. Medikal fotoğralama kayıt tutma için gereklidir ancak eğer mümkün ise hasta anestezi altında iken yapılmalıdır.

Medikal müdahaleler ve seksüel deneyim olmaması post travmatik stres bozukluğunu tetikleyebilir ve uzmana sevk gerektirebilir.

SONUÇ

Seksüel gelişim bozukluğu KAH, KADS, PADS, androjen biyosentez defektleri, gonadal disgenezi sendromları ve mikropenisi kapsar. Seksüel gelişim bozukluğunda uzun dönem sonuçlar; eksternal ve internal genital fenotip, seksüel fonksiyon ve fertilizasyonu içeren fiziksel sağlık, sosyal ve psikososyal denge, akıl sağlığı, yaşam kalitesi ve sosyal paylaşımı içerir. Seksüel gelişim bozukluğu olan bireylerde ek sağlık sorunları vardır. Bunlar diğer malformasyonlar, gelişimsel gecikme ve mental gerilik, büyüme ve gelişme geriliği, libido ve vücut imajı ile ilgili kavramların istenmeyen etkisi ile ilgili olabilir.

CERRAHİ MÜDAHALE SONUÇLARI

Bazı çalışmalar erken cerrahide tatminkar sonuçlar göstermektedir. Bununla birlikte klitoroplasti; azalmış klitoral doku, cinsel duyarlılık kaybı ve kozmetik konularla ilgili sorunları içerir. Vajinoplasti teknikleri; potansiyel skar oluşumu riski taşıdığından tekrarlayan cerrahi müdahaleler gerektirebilir. Yeni vajina yapılması için uygulanan cerrahi, neoplazi riski de taşır. Vajinoplasti ile oluşacak riskler; üretra ve vajinanın yüksek veya düşük yerleşimli olmasına göre farklılık gösterir. Uzun dönem sonuçların analizi, cerrahi teknik ve teşhis kategorisinin karışıklığı nedeniyle belirsizdir. KADS'li bazı kadınlarda vajina uzatılması için cerrahi müdahale gerekli olabilir.

Bir fallus ile maskülenize erkeklerde sonuç; hipospadias derecesi ve erektil doku miktarına bağlıdır. Dişi genitoplasti, erkek genitoplastisinin aksine daha az cerra-

hi müdahale gerektirir ve daha az ürolojik problem içerir. Cinsel fonksiyon ve yaşam kalitesine dair uzun süreli veriler büyük değişkenlik göstermektedir. Erken cerrahinin geç cerrahiye veya farklı tekniklerin birbirine üstünlüğünü gösteren kontrollü çalışmalar yoktur.

GONADAL TÜMÖR RİSKİ

Yayınlanan raporların yorumlanması; normal hücre olgunlaşmasının gecikmesi ve belirsiz terminoloji nedeniyle zorlaşmaktadır.

Tablo 8. Gonadal Tümör Riski

En yüksek risk	Gonodal disgenezi PAIS + intra abdominal gonad varlığındadır.
En düşük risk	Ovotestisli hastalarda görülür. (<%5)

KÜLTÜREL VE SOSYAL FAKTÖRLER

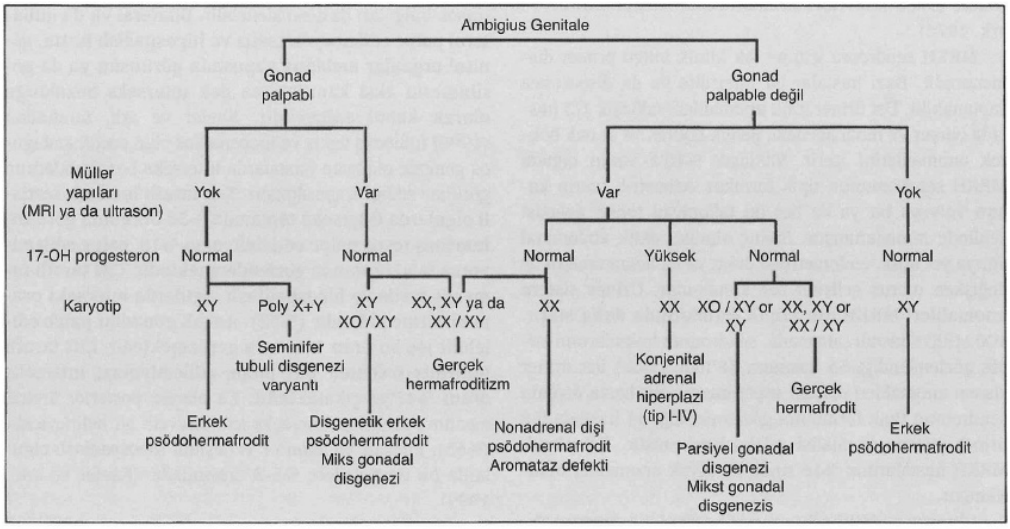
5-alfa redüktaz eksikliğinde; sosyal ve kültürel faktörlerin yanında hormonal faktörler de cinsel rol üzerinde etki sahibidir. Cinsel rolde değişim; farklı toplumlarda farklı oranlarda görülmektedir. Sosyal faktörler de cinsel rolün değişiminde önemli etken olabilir. Bazı toplumlarda kadın infertilitesi evliliği engeller, istihdam beklentilerini etkiler ve ekonomik bağımlılık yaratır. Dini ve felsefi görüşler, annenin medikal bir problem ile doğan çocuğa nasıl tepki vereceğini etkileyebilir. Yoksulluk ve cehalet sağlık hizmetlerine ulaşımı olumsuz etkilerken; kadercilik ve yazgıcılık duyguları konjenital anomali ve genetik durumlar karşısında önemli bir etkiye sahip olmaktadır.

Tablo 9. Tanıya Göre Germ Hücreli Malignite Riski

Risk Grubu	Anomali	Malignite riski,%	Öneri	Hasta,n	Çalışma,n
Yüksek	GDa (+Y)b intra abd.	15–35	Gonadektomi	12	>350
	PADS non skrotal	50	Gonadektomi	2	24
	Frasier	60	Gonadektomi	1	15
	Denys-Drash (+Y)	40	Gonadektomi	1	5
Orta	Turner (+Y)	12	Gonadektomi	11	43
	17 beta-hidroksisteroid	28	Dikkatli gözlem	2	7
	GD (+Y) b skrotal	Bilinmiyor	Biyopsi ve RT?	0	0
	PAIS skrotal gonad	Bilinmiyor	Biyopsi ve RT?	0	0
Düşük	KADS	2	Biyopsi ve RT?	2	55
	Ovotestiküler DSD	3	Testiküler doku çıkarma?	3	426
	Turner (-Y)	1	Hiçbiri	11	557
Risksiz (?)	5-alfaRD2	0	Belirsiz	1	3
	Leydig hücre hipoplazi	0	Belirsiz	1	2

Tablo 10. Eksternal Genitallerin Antropometrik Ölçümleri

Cinsiyet	popülasyon	yaş	penis uzunluğu ortalama gergin (cm)	penis genişliği ortalama (cm)	testis volümü ortalama (cm^3)
E	ABD	30 hft (GA)	2.5 ± 0.4		
E	ABD	miad doğum	3.5 ± 0.4	1.1± 0.1	0.52
E	Japonya	doğum-14 yıl	2.9 ± 0.4 (8.3 ± 0.8)		
E	Avustralya	24-36 hft (GA)	2.27 ± 0.16		
E	Çin	doğum	3.1± 0.3	1.07± 0.09	
E	Hindistan	doğum	3.6± 0.4	1.14± 0.07	
E	Kuzey amer.	doğum	3.4± 0.3	1.13± 0.08	
E	Avrupa	10 yaş	6.4± 0.4	0.95-1.2	
E	Avrupa	erişkin	13.3± 1.6	16.5-1.8	
			ortalama klitoral uzunluk (mm)	**ortalama klitoral genişlik (mm)**	**ortalama perine uzunluğu (mm)**
K	ABD	miad doğum	4.0± 1.24	3.32± 0.78	
K	ABD	yetişkin nullipar	15.4± 4.3		
K	İngiltere	yetişkin	19.1± 8.7	5.5± 1.7	31.3± 8.5



Ambiguous genitalyaya sahip yeni doğanda gonadların palpe edilebilirliği, müllerian yapıların varlığı ya da yokluğu, 17 hidroksi progesteron konsantrasyonu ve karyotip temel alınarak yapılan diagnostik algoritma (Grumbach MM, Conte FH. Disorders of sex differentiation. İn: Wilson JD, Foster DW, editors. VVİlliams textbook of endocrinology. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 1401'den düzenlenmiştir).

Cinsel gelişim bozukluklarının tedavisinde kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt Özeti	KD
Cerrahinin zamanlaması durumun ciddiyetine ve kararlaştırılan cinsiyete bağlı olacaktır.	4
Erkeklerde cerrahi düzeltme temel olarak hipospadias tamiri ve orşiopeksiden oluşmaktadır, dolayısıyla zamanlamının ayarlanmasında hipospadis ve orşiopeksi için önerilen tavsiyeler izlenmelidir.(6 ay-2 yaş arası)	2

Öneriler	ÖD
Cinsiyet gelişim bozukluklarını (DSD) multidisipliner bir takımla tedavi edilmelidir	A
Neonatoloji, pediatrik endokrinoloji, pediatrik üroloji, çocuk psikoloğunun olduğu ve yetişkinler için tedavi yapan bir kliniğe geçişin sağlanabileceği bir merkez önerilmelidir.	A
46XX KAH'lı bir kızda, tuz kaybı olacağından ambiguous genitale'li bir neonatalde tedavi geciktirilmemelidir.	A
Cinsiyet belirlenmesi mümkün olan en kısa sürede yapılmalı ve bu süreçte en son bilgiler göz önünde bulundurularak multidisipliner yaklaşılmalıdır.	B
Ciddi anomalisi olan kızlarda cerrahi tedavi geciktirilmemelidir.	B
Daha az ciddi vakalarda, ailelerle görüşülerek, daha çok konservatif yaklaşımlar önerilmelidir.	B
Erkek çocuklarda, hipospadias tamiri ve orşiopeksideki öneriler doğrultusunda tedavi uygulanmalıdır.	A

KAYNAKLAR

1. J. Frader, P. Alderson, A. Asch *et al.* Health care professionals and intersex conditions. Arch Pediatr Adolesc Med, 158 (2004), pp. 426–429
2. P.T. Cohen-Kettenis. Gender change in 46,XY persons with 5-alpha-reductase-2 deficiency and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. Arch Sex Behav, 34 (2005), pp. 399–410
3. K.J. Zucker. Intersexuality and gender identity differentiation. Annu Rev Sex Res, 10 (1999), pp. 1–69
4. C.C.C. Cohen-Bendahan, C. van de Beek, S.A. Berenbaum. Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: Methods and findings. Neurosci Biobehav Rev, 29 (2005), pp. 353–384
5. H.F. Meyer-Bahlburg. Gender and sexuality in congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am, 30 (2001), pp. 155–17
6. R.W. Goy, F.B. Bercovitch, M.C. McBrair. Behavioral masculinization is independent of genital masculinization in prenatally androgenized female rhesus macaques. Horm Behav, 22 (1988), pp. 552–571
7. K. Wallen. Nature needs nurture: The interaction of hormonal and social influences on the development of behavioral sex differences in rhesus monkeys. Horm Behav, 30 (1996), pp. 364–378
8. G.J. De Vries, E.F. Rissman, R.B. Simerly *et al.* A model system for study of sex chromosome effects on sexually dimorphic neural and behavioral traits. J Neurosci, 22 (2002), pp. 9005–9014
9. D.H. Skuse, R.S. James, D.V.M. Bishop *et al.* Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. Nature, 387 (1997), pp. 705–708
10. M. Hines, F. Ahmed, I.A. Hughes. Psychological outcomes and gender-related development in complete androgen insensitivity syndrome. Arch Sex Behav, 32 (2003), pp. 93–101
11. P.A. Lee. A perspective on the approach to the intersex child born with genital ambiguity. J Pediatr Endocrinol Metab, 17 (2004), pp. 133–140
12. S. Cashman, P. Reidy, K. Cody, C. Lemay. Developing and measuring progress toward collaborative, integrated, interdisciplinary health teams. J Interprof Care, 18 (2004), pp. 183–196
13. G. Warne, Support groups for CAH and AIS. The Endocrinologist, 13 (2003), pp. 175–178
14. European Association of Urology (*EAU*) - *Guidelines*
15. S.F. Ahmed, A. Cheng, L. Dovey *et al.* Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 85 (2000), pp. 658–665
16. Y. Morel, R. Rey, C. Teinturier *et al.* Aetiological diagnosis of male sex ambiguity: a collaborative study. Eur J Pediatr, 161 (2002), pp. 49–59

17. P.E. Clayton, W.L. Miller, S.E. Oberfield, E.M. Ritzen, P.W. Speisser, ESPE/LWPES CAH Working Group. Consensusstatement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Horm Res, 58 (2002), pp. 188–195
18. M. Nicolino, N. Bendelac, N. Jay, M.G. Forest, M. David. Clinical and biological assessments of the undervirilized male. BJU Int, 93 (Suppl. 3) (2004), pp. 20–25
19. B.B. Mendonca, M. Inacio, E.M.F. Costa *et al.* Male pseudohermaphroditism due to 5 alpha-reductase 2 deficiency: outcome of a Brazilian Cohort. The Endocrinologist, 13 (2003), pp. 202–204
20. C.J. Migeon, A.B. Wisniewski, J.P. Gearhart *et al.* Ambiguous genitalia with perineoscrotal hypospadias in 46,XY individuals: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. Pediatrics, 110 (2002), p. e31
21. H.F. Meyer-Bahlburg. Gender identity outcome in female-raised 46,XY persons with penile agenesis, cloacal exstrophy of the bladder, or penile ablation. Arch Sex Behav, 34 (2005), pp. 423–438
22. R.C. Rink, M.C. Adams. Feminizing genitoplasty: state of the art. World J Urol, 16 (1998), pp. 212–218
23. N.S. Crouch, C.L. Minto, L.M. Laio, C.R. Woodhouse, S.M. Creighton. Genital sensation after feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: a pilot study. BJU Int, 93 (2004), pp. 135–138
24. H.F. Meyer-Bahlburg, C.J. Migeon, G.D. Berkovitz, J.P. Gearhart, C. Dolezal, A.B. Wisniewski. Attitudes of adult 46,XY intersex persons to clinical management policies. J Urol, 171 (2004), pp. 1615–1619
25. American Academy of Pediatrics. Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anaesthesia. Pediatrics, 97 (1996), pp. 590–594
26. P.D. Mouriquand, P.Y. Mure. Current concepts in hypospadiology. BJU Int, 93 (Suppl. 3) (2004), pp. 26–34
27. C. Bettocchi, D.J. Ralph, J.P. Pryor. Pedicled phalloplasty in females with gender dysphoria. BJU Int, 95 (2005), pp. 120–124
28. M.M. Grumbach, I.A. Hughes, F.A. Conte. Disorders of sex differentiation. P.R. Larsen, H.M. Kronenberg, S. Melmed, K.S. Polonsky (Eds.), Williams Textbook of Endocrinology (10th ed.), Saunders (2003), pp. 842–1002
29. W.G. Hurt, J.N. Bodurtha, J.B. McCall, M.M. Ali. Seminoma in pubertal patient with androgen insensitivity syndrome. Am J Obstet Gynecol, 161 (1989), pp. 530–531
30. M. Rorth, E. Rajpert-De Meyts, L. Andersson *et al.* Carcinoma in situ in the testis. Scand J Urol Nephrol, 205 (Suppl.) (2000), pp. 166–186
31. G.L. Warne, S. Grover, J.D. Zajac. Hormonal therapies for individuals with intersex conditions: protocol for use. Treat Endocrinol, 4 (2005), pp. 19–29
32. W. Weidemann, B. Peters, G. Romalo, K.D. Spidler, H.U. Scweikert. Response to androgen treatment in a patient with partial androgen insensitivity and a mutation in the deoxyribonucleic acid binding domain of the androgen receptor J Clin Endocrinol Metab, 83 (2000), pp. 1173–1181
33. C.L. Martin, D.N. Ruble, J. Szkrybalo. Cognitive theories of early gender development. Psychol Bull, 128 (2002), pp. 903–933
34. J. Money. Sex errors of the body and related syndromes: a guide to counselling children, adolescents, and their families. (2nd ed.)Paul H Brookes Publishing Co, Baltimore, MD (1994)
35. R. Basson, S. Leiblum, L. Brotto *et al.* Definitions of women's sexual dysfunction reconsidered: advocating expansion and revision. J Psychosom Obstet Gynecol, 24 (2003), pp. 221–229
36. S. Creighton, J. Alderson, S. Brown, C.L. Minto. Medical photography: ethics, consent and the intersex patient. BJU Int, 89 (2002), pp. 67–71
37. R.J. Ursano, C. Bell, S. Eth *et al.* Work Group on ASD and PTSD; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guidelines for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry, 161 (Suppl. 11) (2004), pp. 3–31
38. U. Kuhnle, M. Bullinger. Outcome of congenital adrenal hyperplasia. Pediatr Surg Int, 12 (1997), pp. 511–515
39. S.M. Creighton. Long-term outcome of feminization surgery: the London experience. BJU Int, 93 (Suppl. 3) (2004), pp. 44–46
40. E. Steiner, F. Woernie. Carcinoma of the neovagina: case report and review of the literature. Gynecol Oncol, 84 (2002), pp. 171–175
41. A.B. Wisniewski, C.J. Migeon, H.F. Meyer-Bahlburg *et al.* Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. J Clin Endocrinol Metab, 85 (2000), pp. 2664–2669
42. F. Honecker, H. Stoop, R.R. de Krijger, Y.F. Chris Lau, C. Bokemeyer, L.H. Looijenga. Pathobiological implications of the expression of markers of testicular carcinoma in situ by fetal germ cells. J Pathol, 203 (2004), pp. 849–857
43. M. Cools, F. Honecker, H. Stoop *et al.* Maturation delay of germ cells in trisomy 21 fetuses results in increased risk for the development of testicular germ cell tumors. Hum Pathol, 37 (2006), pp. 101–111
44. P. Ramani, C.K. Yeung, S.S. Habeebu. Testicular intratubular germ cell neoplasia in children and adults with intersex. Am J Surg Pathol, 17 (1993), pp. 1124–1133
45. G.L. Warne, V. Bhatia. Intersex, East and West. S. Sytsma (Ed.), Ethics and intersex, Springer (2006), pp. 183–205
46. Campbell - Walsh Üroloji, 4 Cilt 10.Baskı Alan J. Wein ISBN 9789752775312
47. EAU_guidelines_2021, pediatric urology, 3.16 disorders of sex development

KISIM 10

KBY ve RENAL TRANSPLANTASYON

Kronik Böbrek Hastalığı ve Diyaliz

Erol DEMİR, Aydın TÜRKMEN

97 Bölüm

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı erken teşhis edildiğinde çoğunlukla önlenebilir, ilerlemesi yavaşlatılabilir, önemli bir halk sağlığı problemidir. Hastalar çoğunlukla belirtisiz veya spesifik olmayan belirtilerle seyretmekte bu sebeple geç tanı almaktadır (1). Bu durum, artmış mortalite, morbidite ve yaşam kalitesinde azalmaya sebep olmaktadır. Ayrıca kronik böbrek hastalığı görülme sıklığı yıllar içerisinde giderek artmakta ve ülkelerin sağlık giderlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır (2).

TANIM VE EVRELEME

Terminolojik olarak kronik böbrek hastalığı ve kronik böbrek yetersizliğini ayırmak gerekir. Kronik böbrek hastalığı denildiğinde böbreklerin süzme fonksiyonlarında belirgin kayıp olmaksızın, uzun süreli asemptomatik hematüri ya da proteinüri ile seyreden hastalıklar akla gelir. Bu tabloya örnek olarak IgA nefropatisinin ömür boyu asemptomatik seyreden formları gösterilebilir. Kronik böbrek yetersizliği ise progressif bir süreçtir ve böbrek fonksiyonlarında geri dönüşümsüz hasarla gider (3). Kronik böbrek yetersizliği, üç aydan uzun süre boyunca sebat eden böbrek hasarı veya azalmış böbrek fonksiyonuna verilen tanımlamadır. Böbrek hasarının gösterilmesinde artmış albüminüri (>30 mg/gün), glomerüler kaynaklı hematüri, piyüri, görüntüleme veya histopatolojik yöntemler kullanılmaktadır (3). Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ölçümü böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde klinik pratikte en sık kullanılan yöntemdir (4). Kreatinin klirensi ise GFH saptanmasında klinikte en yaygın kullanılan ve kolay uygulanabilen bir testtir. Endojen bir belirteç olan kreatininin, ölçümü kolay olmakla birlikte, tubüler sekresyona uğraması nedeni ile böbrek fonksiyonunu olduğundan daha iyi gösterebilir. Bu nedenle böbrek transplantasyonu donör incelemeleri gibi, daha hassas ve doğru sonuçların alınmasının istendiği durumlarda, tübüler sekresyona uğramayan sistatin C gibi belirteçler GFH ölçümünde son yıllarda daha çok kullanılmaktadır (4).

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığının kreatinin klirensine ve albüminüriye göre sınıflandırılması (5)

G1 (Glomerüler filtrasyon hızı >90 ml/dk)	A1 (Albüminüri <30 mg/gün)
G2 (Glomerüler filtrasyon hızı 90-60 ml/dk)	A2 (Albüminüri 30-300 mg)
G3a (Glomerüler filtrasyon hızı 60-45 ml/dk)	A3 (Albüminüri >300 mg)
G3b (Glomerüler filtrasyon hızı 45-30 ml/dk)	
G4 (Glomerüler filtrasyon hızı 30-15 ml/dk)	
G5 (Glomerüler filtrasyon hızı <15 ml/dk)	

Ayrıca tek başına kreatinin ile böbrek fonksiyonları için yorum yapmak hatalı olabilir. Özellikle böbrek fonksiyonları yarıya yakın azalmadan, serum kreatinin değerinin yükselmeyeceği unutulmamalı ve GFH belirlenerek yorum yapılmalıdır (4). Kronik böbrek yetmezliğinde gelişebilecek komplikasyonları öngörmek ve tedavi standartlarını belirlemek için, sınıflandırılması uluslararası rehberlere göre yapılmıştır (5). Kronik böbrek hastalığı kreatinin klirensine göre 5, albüminüriye göre 3 sınıfa ayrılmıştır (Tablo 1).

EPİDEMİYOLOJİ

Dünyada kronik böbrek hastalığı sıklığı %10 ile %16 arasında değişmektedir. Gelişmemiş ülkelerde görülme sıklığı gelişmiş ülkelere göre daha yüksektir. Irklar arasında da farklılıklar bulunmaktadır. Siyah ırkta görülme sıklığı diğer ırklara göre artmıştır. Diyaliz hastası sıklığı, milyon nüfus sayısına düşen hasta sayısı ile ölçülmektedir (6). Dünyadaki sıklığı milyon nüfus başına 250 ile 2500 arasındadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise kronik böbrek hastalığı sıklığı %15,7, diyaliz hastalığı sıklığı ise milyon nüfusta 816 olarak saptanmıştır (6). Ayrıca yıllara göre kıyaslama yapıldığında sıklığının giderek arttığı görülmektedir. 2030 yılında dünyada yaklaşık 5,4 milyon diyaliz hastası olacağı öngörülmektedir (7).

PATOFİZYOLOJİ

Böbrekte meydana gelen hasarlar bazen kusursuz olarak iyileşmekte, bazen kusurlu iyileşme göstermekte, bazen de geri dönüşümsüz olarak böbreklerin fonksiyon kaybına sebebiyet vermektedir. Hasarın kalıcılığına; hasarın böbrekte etkilediği bölge, hasarın şiddeti, süresi ve erken tanınarak tedavi edilmesi gibi etkenler katkıda bulunmaktadır (8). Böbrekte hasar meydana geldiğinde, genellikle etkilenen glomerül dışındaki glomerüller büyüyerek ve daha fazla çalışarak yetersizliği kompanse etmeye çalışırlar. Hastaların kreatinin klirensleri genelde bu dönemde normal olarak saptanır. Ancak süre uzadıkça, glomerüllerde hipertrofi ve hiperfiltrasyon oluşumuna, sağlam glomerüllerde fibrozis gelişmesine ve glomerül kaybına sebep olur (8). Bu durum klinik olarak proteinüri ve sonrasında böbrek fonksiyonunda azalma ile kendini gösterir. Süre uzadıkça kayıp miktarı artar ve nihai olarak son dönem böbrek yetmezliği oluşur (8). Klinisyenlerin temel görevi, progressif olan bu süreçte, renal parankim kaybı yaratacak etkenlere karşı hastayı korumak ve progresyonu önleyebilecek tedaviler uygulamaktır.

RİSK FAKTÖRLERİ

Bazı faktörler kronik böbrek hastalığına sebep olmakta, bazıları ilerleyişini hızlandırmakta, bazıları ise direkt olarak hastanın mortalite ve morbiditesinde artışa sebebiyet vermektedir (9). 60'dan fazla sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Diabetes mellitus, hipertansiyon, üriner sistem enfeksiyonları, taşlar, obezite, ileri yaş, sigara kullanımı iyi bilinen risk faktörleridir (9). Risk faktörü olan hastalar düzenli olarak kronik böbrek hastalığı gelişimi açısından taranmalı, tanı halinde progresyonun yavaşlatılması için uygun tedaviler verilmelidir.

ETİYOLOJİ

Kronik böbrek hastalığında en sık görülen etyoloji genellikle tip 2 diabetes mellitustur. Tip 2 diabetes mellitus da 10 yıldan, Tip 1'de ise 20 yıldan uzun sürede nefropati gelişmektedir. Eşlik eden retinopati ve albüminüri varlığının gösterilmesi ile tanı konulmaktadır (10).

Hipertansiyon genellikle 10 yıldan uzun süre çoğunlukla tedavisiz kalan veya yetersiz tedavi alan ileri yaştaki hastalarda kronik böbrek hastalığına neden olur. Genç ve kısa süreli hipertansiyon sonrası böbrek hastalığı varlığında sekonder bir neden araştırılmalıdır (11). Ülkemizde kronik glomerülonefritler üçüncü sıklıkta kronik böbrek hastalığına neden olmaktadır (6). Bunun dışında obstrüktif üropati, polikistik böbrek hastalığı, üriner sistemin konjenital anomalileri de böbrek yetmezliğinin sık görülen sebepleridir.

SEMPTOMLAR

Hastalar genellikle ileri evrelere kadar asemptomatiktir. En yaygın semptom noktüri ve halsizliktir. Ayrıca hastalarda üremi ve üremik toksinler sebebiyle oluşan kaşıntı, bulantı, kusma ve kilo kaybı görülür. Su ve tuz retansiyonuna bağlı nefes darlığı, ödem sık görülen diğer semptomlardır. Ayrıca üremik toksinler nöropatiden komaya kadar her türlü nörolojik defisite sebep olabilir (12).

TANI

Hastalar risk faktörleri ve üremik semptomlar açısından mutlaka sorgulanmalıdır. Kullanılan ilaçlar not edilmeli, kalıtsal böbrek hastalığı açısından aile hikayesi sorgulanmalıdır. Fizik muayenede ödem ve kaşıntı izleri mutlaka araştırılmalıdır. Böbrekler mutlaka palpe edilmeye çalışılmalı, renal arter hizasından üfürüm açısından oskülte edilmelidir. İleri evre böbrek hastaları üremik frotman ve nörolojik defisitler açısından incelenmelidir.

Serum kreatinin düzeyi tanıda en sık kullanılan belirteçtir. Formülasyonlar ile GFH ölçülmeye çalışılır. Özellikle hassas ölçüm gereken olgularda sistatin C ya da radyoaktif maddeler kullanılarak GFH ölçülebilir (4, 12). Tüm hastalar idrar tayini ve proteinüri açısından taranmalıdır. Bunun dışında radyolojik, nükleer tıp ve patolojik incelemeler ile böbrekteki hasarın görüntülenmesi mümkündür (3).

Bir diğer önemli husus, akut böbrek hasarının kronik böbrek hastalığından ayrılmasıdır. Akut böbrek hasarı varlığında etkenin uzaklaştırılması ile kalıcı hasarın

önlenmesi mümkün olur. Bu sebeple bu iki durumun ayırımı çok önemlidir (12). Hastanın şikayetlerinin ve semptomlarının süresi sorgulanmalıdır. Gürültülü bir klinik prezentasyon, oligüri ve anüri çoğunlukla akut böbrek hastalığına işaret ederken, aneminin bulunuşu ve radyolojik yöntemlerde böbreklerde küçülmenin gösterilmesi ise kronik böbrek hastalığına işaret etmektedir. Yine akut ve kronik böbrek yetersizliğini ayırmada kullanılan bir diğer özellik de kronik olgularda kalsiyum, fosfor metabolizmasının bozulmasıdır. Kronik böbrek yetersizliğinde hipokalsemi, hiperfosfatemi ve bunlara eşlik eden sekonder hiperparatiroidi sıklıkla gözlenir (12, 13).

KOMPLİKASYONLAR

Mortalite nedenlerinin başında gelen ve sık rastlanılan komplikasyon, kardiyovasküler hastalıklardır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler hastalıktan ölüm riski genel popülasyona göre 5 ile 10 kat artmıştır. Artış hızı ile böbrek hastalığı evresi arasında korelasyon bulunmaktadır. Ayrıca kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler olaydan hayatını kaybetme riski, son dönem böbrek yetmezliği gelişme riskinden 5 kat daha yüksektir (14).

Anemi, diğer önemli komplikasyondur. En sık sebebi eritropoetin yapımındaki azalmadır (15). Kemik-mineral bozuklukları evre 3 kronik böbrek hastalığından sonraki evrelerde sık olarak rastlanır. Temel sorun; D vitamini aktivasyonunda kusur oluşumu, intestinal kalsiyum emiliminin bozulması, artan fosfat yükü sebebiyle yükselen parathormon ve fibroblast büyüme faktörü-23'tür; bu durum kemik döngüsü, mineralizasyonu ve gelişiminde sorunlara yol açar. Bu durum hastalarda artmış kırık riski ve atheroskleroza katkıda bulunur (16). Ayrıca immün fonksiyon bozukluğu, sekonder enfeksiyon ve kanser sıklığı artmıştır. Bu artış son dönem böbrek yetmezliği hastalarında daha da belirgindir (16).

Bir diğer önemli sorun da hayat kalitesinde bozulmadır. Kronik böbrek hastalarında hastalığın önlenmesi, tedavisi ve oluşan komplikasyonların iyileştirilmesi mümkün olsa da, hastaların artan hastalık yükü ile birlikte hayat kalitesi ciddi olarak bozulmuştur (16).

YÖNETİMİ

Kronik böbrek hastalığının yönetimi hastalıkta kötüleşmeye neden olan etkenin uzaklaştırılması, hastalık progresyonunun geciktirilmesi ve komplikasyonlarının tedavisini içermektedir. En etkin tedavi yöntemi böbrek hasarında kötüleşmeye neden olan sebebin tespit edilerek, uzaklaştırılmasıdır. Predispozan neden olarak adlandırılan bu etmenler nefrotoksik ajanlar, üst üriner sistem enfeksiyonları, üriner sistemdeki obstrüksiyonlar, hipovolemiye neden olan ishal, kusma, kanama gibi durumlar olarak sayılabilir. Predispozan etkenin uzaklaştırılması böbrekte hasar miktarını azaltacak veya önleyecektir (17).

Böbrek yetmezliğinin progresyonunun engellenmesi için en etkin yöntem glomerüllerdeki hiperfiltrasyonun ve basınç artışının engellenmesidir. Bunun için kullanılan seçkin ilaçlar renin-anjiotensin reseptör blokerleridir. İlaçlar dışında tuz (2 gr/gün) ve protein (1 gr/kg/gün) alımının kısıtlanması da hiperfiltrasyonun, dolayısıyla has-

talığın progresyonunun engellenmesine katkıda bulunur (18).

Komplikasyonların tedavisi için, hekimin hastadaki semptom ve bulguları muayene ile tespit etmesi gerekmektedir. Bu sebeple evre 3 böbrek yetmezliği sonrasında komplikasyonların tedavisinde nefroloji uzmanının yanı sıra kardiyolog ve diyetisyenin de bulduğu bir ekiple tedavi edilmesi faydalı olacaktır.

Anemi sık görülen komplikasyonlardan biridir. Bu sebeple anemiye neden olan faktör (ler) tespit edilerek, düzeltilmelidir. Vücuttan kan kaybı olmadığı sürece anemi genellikle eritropoetin eksikliğine bağlıdır ve replase edildiğinde etkin şekilde anemiyi düzeltir. Bu hastalarda sıklıkla görülen demir eksikliği anemisi de eritropoetin tedavisi öncesi düzeltilmelidir (15). Evre 3 kronik böbrek yetmezliğinden sonra fosfat, evre 4 böbrek yetmezliğinden sonra potasyum retansiyonu başlar. Bu sebeple tuz ve protein kısıtlamasının yanı sıra fosfor ve potasyum kısıtlaması da yapılmalıdır (16). Kaşıntı ileri evrelerde sık rastlanan bir şikayettir. Antihistaminikler ve cildin nemlendirilmesi tedavide kullanılır. Bulantı kusma gibi gastrointestinal bulguların önlenmesinde metoklopramid kullanılabilir (16). Bunlar dışında hastalarda medikal tedaviye rağmen devam eden kaşıntı, bulantı-kusma, üremiye sekonder nörolojik bulgu, üremik frotman varlığında renal replasman tedavisinin gerekli olduğu unutulmamalıdır (19).

RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ

Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların bazıları evre 5 böbrek yetmezliğine ulaşır veya takipleri sırasında akut olarak replasman tedavilerine ihtiyaç duyar. Bu sebeple evre 3 böbrek yetmezliğine ulaşan hastaların nefrolog tarafından da takip edilmesi, evre 4 böbrek yetmezliğine ulaştıktan sonra replasman tedavileri açısından hekimi ile görüşerek replasman modalitesine karar verilmesi gerekmektedir. Bu evrede karar verilmediği takdirde hastalarda olası akut replasman tedavisi gereksinimi olabilmekte; bu durum artmış mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır.

Replasman modaliteleri kendi içerisinde böbrek nakli ve diyaliz olarak sınıflandırılmaktadır. Diyaliz ise bir periton kateteri vasıtasıyla (periton diyalizi) veya kalıcı bir damar yolu vasıtasıyla (hemodiyaliz) olarak uygulanabilir.

1a. Hemodiyaliz

Bu tedavi modalitesinin uygulanabilmesi için kalıcı bir damar yolu ve diyaliz görevini yapacak bir makineyle, kandan filtrelemeyi yapacak bir membrana (diyalizör) ihtiyaç duyulur. Damar yolu için kateterler, arteriovenöz fistül veya greftler uygulanabilir. Burada temel mekanizma diyaliz makinesinde efektif klirensi yaratabilecek bir akım oluşturabilmektedir. Bu sebeple kullanılması gereken en etkin yol arteriovenöz fistüllerdir. Mümkün olmadığı durumlarda yapay greftlerle veya kateterlerle de bu işlem uygulanabilir. Hasta bu tedavi modalitesini evde (ev hemodiyalizi) veya diyaliz ünitesinde uygulayabilir (20).

1b. Periton diyalizi

Bu tedavi modalitesinde, periton membranı kullanılarak üre, üremik toksin ve elektrolitlerin klirensi sağlanmaya çalışılır. Pe-

riton kateteri işlem öncesinde yerleştirilir, aletle (aletli periton diyalizi) veya hastanın kendisi tarafından yapılan (sürekli periton diyalizi) diyaliz solüsyonu değişimleri ile diyaliz gerçekleştirilir (20).

2. Böbrek nakli

Böbrek nakli canlı veya kadavra donörlerden uygulanmaktadır. Burada temel prensip böbrek nakli ile kaybedilen böbrek işlevlerinin tekrar yerine getirilmesini sağlamaktır. Diyaliz seansına ihtiyaç duyulmaması önemli avantajıdır ancak hasta bu tedavi modalitesinde, kronik immünsüpresif tedavi kullanmak zorundadır ve rejeksiyon açısından takip edilmektedir (21).

Tüm tedavi modalitelerinde hekimin belirli aralıkla hastayı muayene etmesi, kardiyovasküler, anemi, kemik-mineral metabolizması, sıvı yüklenmesi ve elektrolit dengesizliği açılarından takip edilmesi gerekmektedir. Eğer bir replasman modalitesinden verim alınmazsa bir metottan diğerine geçiş yapılabilir. Hekimin buradaki görevi tüm modaliteler hakkında bilgilendirerek hasta ile birlikte karar verilmesini sağlamaktır. Hiçbir tedavi modalitesinin bir diğerine kesin üstünlüğü olmadığı gibi, tedavi türünün seçimine karar verilmesinde hastaya özgü faktörler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (20).

Sonuç olarak, kronik böbrek hastalığı toplumda sık görülen, önlenebilir ve komplikasyonları tedavi edilebilir bir sağlık sorunudur. Hekimlerin böbrek hasarına yol açabilecek etkenleri engelleyerek, bu hastalığı önlenebileceği veya ilerlemesini yavaşlatabileceğinin farkında olması gerekmektedir. Kronik böbrek hastalığı geliştiğinde, komplikasyonların engellenebilmesi için bir nefrolog ile birlikte hastanın takip edilmesi, oluşabilecek zararların sınırlandırılmasına yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Tuot DS, Plantinga LC, Hsu C, et al. Chronic kidney disease awareness among individuals with clinical markers of kidney dysfunction. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6: 1838-44. doi: 10.2215/CJN.00730111
2. Carney EF. The impact of chronic kidney disease on global health. Nat Rev Nephrol. 2020; 16: 251. doi: 10.1038/s41581-020-0268-7
3. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, et al. A population-based survey of chronic renal disease in Turkey-The CREDIT study. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 1862-71. doi: 10.1093/ndt/gfq656
4. Bjornstad P, Karger AB, Maahs DM. Measured GFR in routine clinical practice-the promise of dried blood spots. Adv Chronic Kidney Dis. 2018; 25: 76–83. doi: 10.1053/j.ackd.2017.09.003
5. Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2013; 158: 825–830. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye böbrek hastalıkları önleme ve kontrol programı 2014 Ankara
7. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2020; 395: 709-733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3
8. Sato Y, Takahashi M, Yanagita M. Pathophysiology of AKI to CKD progression. Semin Nephrol. 2020; 40: 206–215. doi: 10.1016/j.semnephrol.2020.01.011.
9. Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. Kidney Int Suppl. 2013; 3(4): 368-371. doi: 10.1038/kisup.2013.79.
10. Radica ZA, Michele TR, Katherine RT. Diabetic Kidney Disease Clin J Am Soc Nephrol. 2017; 12 (12): 2032-2045. doi: 10.2215/CJN.11491116.
11. Seulbi L, Hyung Jo, Eun-Kyung L, et al. Blood Pressure Control During Chronic Kidney Disease Progression. Am J Hypertens. 2017; 30(6): 610–616. doi:10.1093/ajh/hpx017
12. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Revi-

ew. JAMA. 2019; 322(13): 1294-1304. doi:10.1001/jama.2019.14745.
13. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. Kidney Int. 2012; 82: 516–524. doi: 10.1038/ki.2012.208.
14. Jankowski J, Floege J, Fliser D, et al. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. Circulation 2021; 143: 1157–1172. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686
15. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. J Am Soc Nephrol. 2012; 23 (10): 1631-1634. doi: 10.1681/ASN.2011111078
16. Bello AK, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, et al. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. Kidney Int Suppl. 2017; 7(2): 122-129. doi:10.1016/j.kisu.2017.07.007
17. Singh P, Rifkin DE, Blantz RC. Chronic kidney disease: an inherent risk factor for acute kidney injury? Clin J Am Soc Nephrol. 2010 ;5(9):1690-5. doi: 10.2215/CJN.00830110.
18. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al. KDOQI Clinical practice guidelines for nutrition in CKD: 2020 Update. Am J Kidney Dis. 2020; 76(3): S1-S108. DOI: https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.006.
19. Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, et al. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26(7); 2082–2086. doi: 10.1093/ndt/gfr168.
20. Chan CT, Blankestijn PJ, Dember LM, et al. Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription:conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2019; 96: 37-47. doi: 10.1016/j.kint.2019.01.017.
21. Baid-Agrawal S, Frei U. Living donor renal transplantation: recent developments and perspectives. Nat Rev Nephrol 2007; 3: 31–4. doi: 10.1038/ncpneph0383.

Renal Transplantasyon Endikasyonları ve Hasta Hazırlığı

Sedat TAŞTEMUR, Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU

98 Bölüm

Kronik böbrek hastalığı (KBH) 3 aydan uzun süren GFR <60 ml/dk/1.73 m^2, geri dönüşümsüz, ilerleyici, böbreğin yapısal ve fonksiyonel bozukluğu ile giden albüminüri (>30 mg /gün veya albümin / kreatinin oranı >30 mg/g), idrar sediment anormalliği, biyopside de anormal histolojik değişikler olması olarak tanımlanmaktadır. KBH'nın genellikle ileri evrede semptom vermesi nedeniyle gerçek prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte %10-15 arasında olduğu düşünülmektedir. KBH altı kategoride sınıflandırılır;

- G1: GFR >90 ml/dk/1.73 m^2 ve biyopside böbrek hasarı gösterilmesi ve/veya albüminüri olması
- G2: GFR 60-89 ml/dk/1.73 m^2 ve biyopside böbrek hasarı gösterilmesi ve/veya albüminüri olması
- G3a: GFR 45-59 ml/dk/1.73 m^2
- G3b: GFR 30-44 ml/dk/1.73 m^2
- G4: GFR 15-29 ml/dk/1.73 m^2
- G5: GFR<15 ml/dk//1.73 m^2'den az veya diyaliz tedavisi

KBH'da albümin atılım hızına (AER) (mg/24 saat) göre de 3 albüminüri seviyesi mevcuttur; A1: AER<30 mg/24 saat, A2: AER 30-299 mg/24 saat, A3: AER>300 mg/24 saat.

KBH'nin en sık sebepleri diyabet, hipertansiyon ve glomerülonefritlerdir. Bu hastalıklar KBH'ye, sonunda da son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) sebep olurlar ve renal replasman tedavisi (RRT) gerektirirler. SDBY ilerleyici böbrek fonksiyonu kaybı durumudur. SDBY olan hastalarda RRT'leri olarak bilinen iki temel tedavi seçeneği diyaliz (hemodiyaliz veya periton diyalizi) ve Renal Transplantasyondur (RT).

Ülkemizde yaklaşık 23.000 civarında SDBY hastası olup bunların %80-85'i diyaliz (periton ve hemodiyaliz) ile, %15-20 si RT ile tedavi olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise KBH olan 110.000'den fazla hasta her yıl SDBY'ye ilerlemektedir. Bu hastaların %80'inden fazlası idame diyaliz tedavisine başlamaktadır. RRT içinde en iyi tedavi seçeneği RT olup diyaliz tedavisi hastaların yaşam kalitesini bozmanın yanında yüksek oranda kardiyovasküler morbidite ve mortalite getirmektedir. Diyaliz hastalarında 1 yıllık mortalite oranı %25

iken 5 yıllık %65'tir. Yıllık maliyet olarak da diyaliz tedavisi RT göre daha pahalı olduğu gösterilmiştir.

RT diyaliz ile karşılaştırıldığında hasta sağ kalımı, yaşam kalitesi, hastanede yatış süresi ve uzun dönem sonuçlar bakımından SDBY'de en etkili tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. SDBY olan hastalarda herhangi bir kontrendikasyon yoksa ve uygun donör varsa önerilen tedavi RT'dir.

Tüm G4-G5 KBH'li hastalar RT konusunda bilgilendirilmelidir. Olası RT adayları, tahmin edilen diyaliz tedavisi başlamadan en az 6 ila 12 ay önce değerlendirmeye alınmalıdır. Eğer hasta takip edilmemiş ve halihazırda diyalize giriyorsa bu hastalar da böbrek nakli için değerlendirilmeye alınmalıdır. SDBY olan erişkin hastada GFR<10 ml/dk/1.73 m^2 ise veya semptomları varsa preemptif RT önerilir. SDBY olan çocuklarda ise GFR GFR<15 ml/dk//1.73 m^2 veya semptomları varsa preemptif RT önerilir. Preemptif RT, SDBY gelişmeden veya henüz gelişmişken diyalize başlanmadan ilk RRT olarak RT'nin seçilmesidir Preemptif RT ile diyalize bağlı morbidite önlenirken greft sağ kalımı artırılır. Ayrıca akut rejeksiyon riski, gecikmiş greft fonksiyonu riski ve mortalite oranı daha düşüktür.

RENAL TRANSPLANTASYON HASTA HAZIRLIĞI

Hastaların böbrek nakline uygunluğunun bir transplant cerrahı, nefroloji uzmanı ve naklin psikososyal yönleri açısından deneyimli bir sağlık uzmanından oluşan ekip tarafından değerlendirilmesi önerilir. Böbrek nakli için uygun olduğu düşünülen hastalar yaş, psikososyal değerlendirme, obezite, diyabet, enfeksiyon, malignite, pulmoner, kardiyovasküler, nörolojik, gastrointestinal, hematolojik, kemik-mineral metabolizması, SDBY'ye neden olan durumlar ve immünolojik hastalıklar yönünden değerlendirilmelidir.

Yaş: İşlevsel greftle yaşam beklentisi iki yıldan az olan hastalara canlı vericiden transplantasyon yapılmamalıdır. Bunun dışında alıcı adayları sadece yaşları nedeniyle böbrek naklinden dışlanmazlar. Dünya nüfusundaki yaşlanmaya paralel olarak SDBY hasta popülasyonu da yaşlanmaktadır. Yeni hastaların yarısı 65 yaşından, üçte biri ise 70 yaşından büyüktür. Bu hastalarda bilişsel bozukluk ve fonksiyonel durumda azalma dikkat edilmesi gereken durumlardır. Yaşlı popülasyonda nefrotoksisite, daha yüksek oranda görülen enfeksiyon ve kanser riski etkilerini önlemek için immünosüpresif tedavi rejimine dikkat edilmelidir. Yaşlı alıcılarda mortalitenin en önemli sebebi enfeksiyondur.

Böbrek nakli yapılan yaşlı alıcılarda genç alıcılara kıyasla akut rejeksiyon oranı daha düşüktür. Yaşlı hastaların sağ kalımları birden fazla komorbiditelerine rağmen nakil grubunda diyalize giren hasta grubuna göre daha iyidir. Böbrek nakli yaşlı hastaların yaşam kalitelerini artırır. Yaşlı hastalarda böbrek nakli, güvenli, uygulanabilirdir.

Çocukluk döneminde hastaların dikkatli değerlendirilmesi gereklidir. G4 ve G5 KBH'lİ tüm çocuklar, renal transplantasyondan önce pediatrik nefrolog, transplant cerrahı, anestezi uzmanı ve eğer transplant cerrahı ürolog değilse bir üroloğun dahil olduğu multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmelidir. Böbrek naklin-

de yaş için alt sınır yoktur. Nakil yapılma zamanlaması hastanın sadece yaşına veya boyutuna bağlı olmamalıdır. Fakat küçük çocuklarda hem greft kaybı hem de mortalite riskinin artabilmesi nedeniyle nakil merkezlerinin bir kısmında çocukların 2 yaş ve 10-15 kg'ın üzerine olması istenir. Genel olarak, ≥10 kg çocuklar, yetişkin bir canlı vericiden böbrek almaya uygundur. Çocuklarda SDBY'nin nedenlerinin (renal displazi, reflü, obstürüktif üropati) erişkindeki yaygın nedenlerden farklı olması nedeniyle transplantasyon öncesi uygun ürolojik değerlendirmeler yapılmalıdır. Çocuklarda transplant öncesi üriner traktta rekonstrüktif bir cerrahi gerekiyorsa bunun zamanlaması belirlenmelidir. Çocuklarda, özellikle bebeklik döneminde diyaliz yapılanlarda, karın içindeki majör damarlardaki tromboz riski nedeniyle ameliyattan önce değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Yine 5 yaş öncesi çocuklarda nörobilişsel değerlendirme ve okul döneminde ise akademik değerlendirme önerilir.

Psikososyal Değerlendirme: Tüm hastaların, böbrek naklinin psikosyal etkileri nedeniyle deneyimli bir psikiyatrist veya psikolog tarafından değerlendirmesi önerilir. Nakil öncesinde tüm hastaların psikolojik durumu ve tanı konulabilir psikiyatrik hastalığı olup olmadığı, uygunsuz madde, alkol, tütün kullanımı, alışkanlıkları, baş etme becerileri, nakil ekibiyle işbirliği ve tedaviye uyma becerisi değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmeler hasta ve greft sağ kalımı için önemlidir. Nakil sonrası immünsüpresyon tedavisi ve takiplere uymayan hastalarda rejeksiyon riski artar ve greft sağ kalımı olumsuz etkilenir. Nakil öncesi uyumsuz davranışlar tespit edilmeli ve danışmanlık desteği verilmelidir.

Stabil olmayan psikiyatrik bozukluğu ve devam eden uygunsuz madde kullanımı olan hastalarda nakil önerilmez. Bu hastalarda nakil ertelenmeli, hastalar uygun danışmalık ve tedavi sonrası tekrar değerlendirilmelidir. Sosyal desteğe sahip veya kendilerine bakabilen hastalarda nakil yapılabilir.

Obezite: Obezite, beden kitle indeksinin (BMI) ≥30 kg/m^2 üzerinde olması ve/veya erkeklerde >%25 ve kadınlarda >%35'ten fazla vücut yağı olması olarak tanımlanır. Obezite prevalansı artmaktadır ve genel popülasyonda erkeklerde %5'ten %10'a yükselmiştir. Son 20 yılda obez böbrek nakli alıcı adayı iki kat artmıştır ve yaklaşık olarak her 10 yılda birde ikiye katlanacağı düşünülmektedir. Obezite majör bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Hipertansiyon, sigara içme, dislipidemi, insülin direnci, ateroskleroz gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir. KBH'lı hastalarda artmış mikroalbüminüri, üremi-hiperürisemi, kalsiyum-fosfor bozukluğuna bağlı kalsifikasyon ve inflamasyon kardiyovasküler risk faktörleri olarak kabul edilir. Böbrek nakli sonrası tedavide kullanılan steroidler, mamalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri de ek riskler getirir. SDBY olan böbrek nakli alıcı adaylarının %80'i en az bir kardiyovasküler risk faktörüne sahiptir. Böbrek nakli diyalize göre mortaliteyi ve kardiyovasküler riskleri azaltsa da böbrek nakli alıcılarında kardiyovasküler nedenler önde gelen ölüm sebeplerindendir. BMI >40 kg/m^2 olan hastalarda da bu fayda kaybolmaktadır. Obezite, alıcılarda nakil sonrası

proteinüri, GFR'de azlama ve en sonunda KBH'ye yol açar. Bunun yanında verilen immünsüpresif tedavilerin biyoyararlınımını bozar ve tedaviyi olumsuz yönde etkiler.

Sonuç olarak obez alıcılarda normal alıcılara göre rejeksiyon riski, gecikmiş greft fonksiyon riski, allogreft kaybı ve mortalite riski daha fazladır. Bu nedenlerle BMI≥35 kg/m^2 ve komorbiditeleri olan veya BMI ≥40 kg/m olan hastalar, obezite cerrahisi için değerlendirilmelidir. Alıcı adayları sadece obezite sebebiyle böbrek nakli için dışlanmamalıdır.

Kardiyovasküler Değerlendirme (Periferik Arter Hastalığı): SDBY'de böbrek nakli öncesi ve sonrası en sık ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklardır. Kardiyovasküler değerlendirmenin amacı kısa ve uzun vadeli kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır. Kardiyak risk ise nakil sonrası ilk 1 ayda cerrahi stres ve yüksek immünsüpresif tedavi nedeniyle maksimumdur. Alıcı adaylarının hepsi anamnez, fizik muayene ve elektrokardiyografi ile değerlendirilmelidir. EKG'den sonra temel test ekokardiografidir. Böbrek nakli merkezlerinde nakil öncesi net öneri olmasa da bütün hastalara ekokardiografi yapılmaktadır. Aktif kardiyak yakınmaları olan veya bulguları olan hastalar nakil konusunda deneyimli kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmelidir. Egzersiz elektrokardiyografi stres testi, bu alıcı adaylarının fonksiyonel durumlarının iyi olmaması ve yüksek oranda görülen sol ventrikül hipertrofisi nedeniyle yeterli bilgi sağlamayabilir. Bilgisayarlı tomografi (BT), dobutamin stres ekokardiyografi ve miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi (MPS) alıcı adaylarında koroner arter hastalığının değerlendirilmesinde kullanılır. Diyabet, alıcının koroner arter hastalık (KAH) öyküsü, >1 yıl diyaliz süresi, sol ventrikül hipertrofisi, > 60 yaş, sigara, hipertansiyon, ailesel KAH öyküsü ve hiperlipidemi risk faktörleridir. Alıcı adayında 1'den fazla risk faktörü varsa stres testleri (egzersiz stres testi, stres ekokardiyografi) yapılmalıdır. Semptomatik anjinası olan veya pozitif MPS'si olanlarda koroner anjiyografi yapılmalıdır. Anjiyografiden sonra tedavi ise altta yatan KAH'ın yaygınlığına göre belirlenir. Yakın zamanda geçirilmiş bypass, miyokard enfarktüsü öyküsü olan hastalarda iskemik olaylar veya aritmi gibi komplikasyonlar nakil sonrası erken dönemde maksimumdur ve zamanla azalır. Bu olaylardan sonra böbrek nakli için güvenli bekleme süresi tam olarak belirlenmemiştir. Tedavideki gecikmenin getireceği riskler ile hastanın mevcut riskleri karşılaştırılarak karar verilir. Koruma amacıyla kardiyoprotektif ilaçlar transplantasyon sırasında kullanılmalıdır.

Düzeltilemeyen semptomatik New York Kalp Cemiyeti - III/IV kalp hastalığı (şiddetli KAH; sol ventrikül disfonksiyonu, ağır kapak hastalığı) olan hastalara böbrek nakli yapılmamalıdır.

Periferik arter hastalığı (PAH) için tüm adayların öyküsü alınmalı ve fizik muayanesi yapılmalıdır. PAH olan alıcı adayları kardiyovasküler cerrah tarafından değerlendirilmeli ve bu hastalarda arteriyel kalsifikasyonu değerlendirmek amacıyla kontrassız abdominopelvik BT uygulanmalıdır. Ekstremitede aktif veya iyileşemeyen yarası olan alıcı adayları düzelene kadar bekletilmelidir. Aorto-iliyak hastalığı veya distal vasküler hastalığı olan alıcı adayları dışlanmamalı, ancak nakil sonrası ilerleme riski

göz önünde bulundurularak hasta bilgilendirilmelidir.

Diyabet: Dünyada SDBY'nin en sık sebebi tip 2 diyabettir. Tip 1 veya tip 2 diyabetli adaylar böbrek naklinden dışlanmamalı, komorbiditeleri tam olarak değerlendirilerek karar verilmelidir**.** Tip 1 diyabetli hastalarda böbrek-pankreas transplantasyonunun, tek başına böbrek transplantasyonuna göre daha iyi sonuçları olduğu bilinmektedir. Transplantasyon, tip 2 diyabetli hastalarda diyalize göre sağ kalım avantajı sağlar. Diyabetik hastalarda diğer nedenlerle yapılan nakle göre sağ kalım daha düşük, rejeksiyon riski ise daha yüksektir.

Böbrek nakli öncesi diyabeti olmayan hastaların yaklaşık %60'ı nakilden hemen sonraki aşamada hiperglisemi yaşar. Operasyon sonrası hastaların %7-30'unda nakil sonraki ilk yıl içinde yeni başlangıçlı diyabet gelişeceği öngörülmektedir. Alıcının yaşı, yapılan kortikosteroid tedavisi, vücut kitle indeksi, açlık glikozu ve aile öyküsü, nakil sonrası yeni başlangıçlı diyabet riskinin artırmaktadır. Diğer nedenler ırk, hepatit C ve takrolimus kullanımıdır. Takrolimus, siklosporine göre potansiyel rejeksiyon riskine düşürürken diyabet riskini artırmaktadır. İnsülin, nakil sonrası yeni başlayan diyabeti önlemek için en iyi ilaçtır ve beta hücrelerinin korunması ve hasarın önlenmesi için kullanılır. Tüm hastalarda nakil sonrası erken dönemde kan şekeri düzeyleri yakın takip edilmelidir. Perioperatif-transplantasyon sonrası erken dönemdeki hipergliseminin, transplantasyon sonrası rejeksiyon, enfeksiyon, tekrarlayan müdahale ve mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir. Hastaların böbrek nakli sonrası diyabet riski değerlendirilerek nakil sonrası hiperglisemi yönetimi planlanmalıdır. Hastalarda operasyon öncesi açlık kan şekeri düzeyi, HbA1c düzeyi bakılır. Fakat diyabet için nakil öncesi oral glukoz tolerans testi ile bozulmuş glukoz toleransının tespitinin, açlık kan şekeri veya HbA1c'ye göre daha iyi olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle diyabet olduğu bilinmeyen hastalarda ve riskli hastalarda oral glukoz tolerans testi önerilir.

Pulmoner Değerlendirme: Böbrek nakli sonrasında pulmoner komplikasyonlar, hastanede kalış süresini uzatırken morbidite ve mortaliteyi de artırır. Pulmoner değerlendirme için tüm alıcı adaylarına preop akciğer grafisi önerilmektedir. Bilinen akciğer hastalığı olan adaylar göğüs hastalıkları uzmanıyla değerlendirilir. Önemli akciğer hastalığı veya semptomları yoksa solunum fonksiyon testleri önerilmez. Nedeni bilinmeyen nefes darlığı olan, fonksiyonel kapasitesi bozulmuş, akciğer hastalığı öyküsü olan alıcı adaylarında solunum fonksiyon testi önerilmektedir. Bronşektazi ve tedavi edilmiş tüberkülozu olan hastalarda ileri inceleme gerekir. Normal popülasyonda sigara içmeyi sürdüren veya son 15 yıl içinde bırakmış kişiler ve 30 paket/yıl'dan fazla sigara içenler için toraks BT ile tarama önerildiğinden böbrek nakli alıcı adaylarında da bu öneriye uyulmalıdır. Böbrek nakli alıcı adaylarının tütün ürünlerini preop dönemdem başlayarak süresiz olarak kullanmamaları önerilir. 25 paket/yıl'dan fazla sigara içen böbrek nakli planlanan hastalarda artan mortalite riskinden dolayı allogreft yetmezlik riski %30 daha fazladır. Preop beş yıldan önce sigarayı bırakmış hastalarda allogreft yetmezlik riski %34 azalmıştır.

Prognozlarının kötü olması nedeniyle evde oksijen tedavisi gerektiren akciğer hastalığı, kontrolsüz astım, şiddetli kor pulmonale, irreversibl orta-şiddetli pulmoner hipertansiyon, şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pulmoner fibrozisi olan hastalara renal transplantasyon yapılmamalıdır.

Kemik ve Mineral Metabolizması: KBH, kemik yapısı ve metabolizmasında önemli değişikliklere neden olmaktadır. Çocuklarda ağrı, büyüme geriliği ve kemik deformitelerine; erişkinlerde ise kemik kırıkları, ağrı ve avasküler nekroza sebep olabilir. Böbrek nakli yapılan hastalarda nakil sonrası ilk aylarda önemli ölçüde kemik kaybı olur ve normal popülasyonla karşılaştırıldığında dört kat artmış kemik kırığı riski mevcuttur. Bunun nedenlerinin uzun süreli böbrek yetmezliğine bağlı kemik metabolizma ve yapısında bozulma ve immünsüpresyon için kullanılan steroid tedavisinin etkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle böbrek nakli alıcı adayları nakil öncesinde kemik ve mineral metabolizması için değerlendirilmelidir. Böbrek nakli alıcı adaylarında serum kalsiyum, fosfor ve parathormonun (PTH) ölçülmesi önerilir. Sekonder hiperparatiroidizm, KBH'li hastaların çoğunda görülür ve PTH seviyelerinde başlangıçtaki düşüşe rağmen, hastaların üçte ikisinde böbrek naklinden sonra devam edebilir. Eğer hastalarda semptomatik sekonder hiperparatiroidizm var ise böbrek nakli öncesinde paratiroidektomi önerilir. Şiddetli hiperparatiroidizm, transplantasyon sonrasında hiperkalsemi ve greft disfonksiyonuna yol açabilir. Bu nedenle şiddetli hiperparatiroidizmi olan hastalar tıbbi veya cerrahi olarak tedavi edilene kadar nakil yapılmamalıdır. Böbrek nakli alıcı adaylarının çoğunda kemik mineral dansitesi azalmış olmasına rağmen rutin ölçüm önerilmez. Nakil sonrası hastalarda kemik kaybının ve kırığının önlenmesi için D vitamini, bifosfonatlar, denosumab ve kalsitonin gibi ilaçlar kullanılabilir. Risk altındaki hastalarda büyüme, bacak deformiteleri ve serum kalsiyum, fosfat, magnezyum, alkalen fosfataz, D vitamini ve PTH düzeyleri takip edilir. Bu hastalara düzenli fiziksel aktivite ve steroid tedavisinin mümkün olduğunca en az seviyede olduğu immünsüpresif tedavi protokolleri önerilir. Hipofosfatemi/hipomagnezeminin kalıcı olması durumunda D vitamini, oral fosfat ve/veya magnezyum destek tedavisi verilir.

Hematolojik Değerlendirme: Böbrek naklinin rutin hematolojik değerlendirmesinde, tam kan sayımı (özellikle beyaz kan hücreleri ve diferansiye olmuş hücrelerin sayımı) ve hemostaz paneli yer alır. Bu hastalarda anormal trombosit, beyaz küre veya hemoglobin değerlerine sık rastlanmaktadır. Anemi; hiperparatiroidizm, eritropoetin düzeyinin düşük olması, diyaliz, demir eksikliği, üremi gibi nedenlerden kaynaklanır ve genellikle nakil sonrası düzelir. Fakat hematolojik problemleri olan nakil adayları, nakil konusunda deneyimli hematolog tarafından değerlendirilmelidir. Trombofili veya hiperkoagülasyonu olan hastalarda artmış greft trombozu ve reddi görülebilirken yine de rutin trombofili taraması önerilmez. Venöz tromboembolik olay, tekrarlayan arteriyovenöz giriş trombozu, aterosklerotik arteriyel tromboz ve ailede venöz tromboemboli öyküsü olan daha yüksek greft trombozu riski taşıyan adaylar taranır.

Böbrek nakli sonrasında iki yıl içinde yaklaşık %15 oranında önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) gelişebilir. MGUS tek başına böbrek transplantasyonu için bir kontrendikasyon değildir. MGUS'ta nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık, multipl myelom ve başka hematolojik maligniteler açısından daha yüksek bir risk olduğu için bu durumda alıcı adayları bilgilendirilmelidir. Multipl miyelom nakil için bir kontrendikasyondur.

Hematolojik maligniteler, lösemi, lenfoma durumunda hastalar için küratif tedavi görene, remisyona ulaşana kadar ve daha sonra hematolog tarafından belirlenecek kansersiz süreyi içine alacak şekilde böbrek nakli ertelenir. Miyelodisplazi, kronik lösemi, kronik/düşük dereceli lenfoma veya önceden hematolojik malignite öyküsü olan hastalarda nakil sonrası hızlı ilerleme ve transformasyon riskinin artması nedeniyle böbrek nakli kararı, bu konuda deneyimli hematolog ile alınmalıdır. Sistemik lupus eritematozus veya antifosfolipid sendromu olan hastalarda antifosfolipid antikorları çalışılmalıdır. Orak hücre hastalığı veya talasemi hastaları böbrek nakli dışında bırakılmamalıdır.

Uzun süreli antikoagülan tedavi gerektiren, tekrar eden derin ven trombozu, atriyal fibrilasyon, protez kalp kapağı ve koagülasyon bozuklukları olan hastalar böbrek nakli için adaydır. Fakat hayatı tehdit edebilecek kanama riski olabilir. Tekli antitrombosit ajan (aspirin, klopidogrel) kullanan hastalar kadavra listesindeyken tedaviye devam edilebilir. Antiplatelet ajanlar (aspirin hariç) kontrendikasyon yoksa canlıdan yapılan nakilden 5 gün önce ve kadavra nakli öncesinde kesilir. İlacın kesilmesi (stent trombozu) veya alırken opere edilmesi (cerrahi kanama) kararı verilecekse risk, beklenen yararı aşarsa ikili antitrombosit tedavisiyle zorunlu tedavi süresinin bitimine kadar transplantasyon ertelenir. Doğrudan oral antikoagülan kullanımı (DOAK) hastalarda eğer DOAK'ı tersine çevirme ajanlarına erişim yoksa transplant yapılmamalıdır.

Gastrointestinal Sistem ve Karaciğer Değerlendirmesi: Tüm alıcı adayları öykü ve fizik muayene ile gastrointestinal hastalıklar yönünden değerlendirilmelidir. Endoskopik olarak kanıtlanmış peptik ülser hastalığı olanlarda semptomlar düzelene kadar nakil ertelenir. Aktif peptik ülser hastalığı semptomları varsa özofagogastroskopi ve H. Pylori testi yapılır. Semptomatik safra taşı veya safra kesesi hastalığı olanlarda semptomlar düzeldikten sonra, asemptomatik ise geciktirilmeden nakil yapılabilir. Kolesistiti olan hastalarda nakil öncesi kolesistektomi önerilirken, asemptomatik kolelitiazisli hastalarda profilaktik kolesistektomi önerilmez. Aktif divertiküliti olan hastalara semptomlar düzeldikten sonra nakil yapılabilir.

İnflamatuar bağırsak hastalığı (İBH) öyküsü olan hastalarda semptomlar düzelene kadar böbrek nakli ertelenir, asemptomatikse nakil yapılabilir. İBH'li hastalarda kolon kanseri taraması yapılır. Akut/kronik pankreatiti olan hastalar asemptomatik ise nakil yapılabilir. Akut pankreatitli hastalar düzeldikten 3 ay sonra böbrek nakli planlanır. Alıcı adayında siroz veya siroz şüphesi varsa kombine karaciğer-böbrek nakli konusunda uzman değerlendirmesi önerilir. Sirozlu adaylar hepatosellüler karsinom için taranmalıdır. Bu hastalar için yıllık alfa-fetoprotein ve ultrason taraması önerilir. Kompanze sirozlu hastalarda izole böbrek nakli yapıla-

bilir. Karaciğer hastalığı olan adaylarda total bilirubin, alanin aminotransferaz, INR ve albümin düzeylerine bakılır.

Nörolojik Değerlendirme: Böbrek nakli alıcı adayında bilinen bir bilişsel bozukluk varsa veya şüpheleniliyorsa zihinsel durum değerlendirilmelidir. KBH, bilişsel gerileme için bağımsız bir risk faktörüdür, erken dönemde başlar ve böbrek fonksiyonlarındaki azalma ile paraleldir. Medikal tedaviye düşük uyum, morbidite ve mortaliteyi artırır ve yaşam kalitesini bozar. İlerleyici olmayan entelektüel, gelişimsel, bilişsel yetersizliği olan alıcı adayları böbrek nakli için dışlanmamalıdır.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olan alıcı adaylarının intrakraniyal anevrizmalar için taranması, önceden subaraknoid kanama öyküsü varsa veya aile öyküsünden dolayı yüksek risk varsa yapılır. Karotis stenozu için asemptomatik adaylarda tarama önerilmez. Böbrek nakli öncesinde inme geçiren alıcı adayları için en az 6 ay, geçici iskemik atak (TİA) geçiren alıcı adayları için ise 3 ay beklenmesi önerilir. Bu hastalarda böbrek naklinde cerrahi risk artmasına rağmen diyalize bağlı ölüm riskiyle karşılaştırıldığında yapılması önerilmektedir. Eğer alıcı adayında vasküler demans, ciddi hemipleji gibi inme kaynaklı yaşam kalitesini bozan nörolojik bir defisit yoksa bu öneri yapılmıştır. İnme veya TİA geçiren hastalarda, emboli kaynağını araştırmak için ekokardiyografi, elektrokardiyografi ve karotis arter görüntülemesi önerilir.

Progresif merkezi nörodejeneratif hastalığı olan hastalara (ilerleyici demanslar, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve motor nöron hastalıkları), böbrek nakli ile yaşam kalitesinde ve hasta sağ kalımında önemli ölçüde iyileşme beklenmiyorsa böbrek nakli yapılmamalıdır. Siklosporin, takrolimus, kortikosteroidler ve muromonab gibi immünosupresif ilaçlar nörotoksisiteye neden olabilir. Bu ilaçlar merkezi sinir sistemi enfeksiyonları ve tümörleri riskini artırabilir.

Malignite Değerlendirmesi: Tüm nakil adaylarına yerel kılavuzlara göre ve genel popülasyonla aynı şekilde rutin malignite taraması önerilir. Kadınlarda meme kanseri taraması 40-49 yaş arasında başlayabilir. Alıcı adayının yaşı ≥50 ise iki yılda bir mamografi, yaşam beklentisi ≥10 yıl ise taramaya ömür boyu devam edilmesi önerilir. Serviks kanseri için yaş ≥21 ise Papanicolaou (Pap) testi ve 3 yılda bir tarama önerilir. Alternatif olarak, Human Papilloma Virüs (HPV) testi, 65 yaşına kadar her beş yılda bir yapılabilir. 65 yaşından büyük kadınlarda tarama için hastayla konuşulmalıdır. Total histerektomi operasyonu geçirmiş kadınlarda rutin Pap testi önerilmez. Kolorektal kanser taraması için yaşı ≥50 olan alıcı hastalara iki yılda bir fekal immünokimyasal testi, eğer test pozitifse kolonoskopi önerilir. Yaş >75 veya yaşam beklentisi 10 yıldan az ise tarama durduralabilir. Renal hücreli kanser taraması yüksek risk altındaki hastalarda ultrason ile yapılır. Bunun için yüksek riskli hastalar ≥ 3 yıllık diyaliz öyküsü, ailede böbrek kanseri öyküsü, edinilmiş kistik hastalık veya analjezik nefropatisi olan hastalardır. Mesane kanseri için siklofosfamide yüksek dozda maruz kalmış, ≥ 30 paket-yıl sigara içen hastalara sitoloji ve sistoskopi önerilebilir. Prostat kanseri taraması genel popülasyondaki gibi yapılır.

Önceden maligniteye sahip hastalar başarılı şekilde tedavi edilebilen bir maligniteye sahipse nakil adaylığı değerlendirilir. Bu hastalar tam remisyon sağlandıktan sonra veya potansiyel küratif tedavi alındıktan sonra transplantasyon için değerlendirilmeye başlanır. Genellikle hastalar 2-5 yıl takip edilmektedirler ve bu süre sonunda böbrek nakil planlanmaktadır. Böbrek nakli zamanı kanser tipine ve ilk tanı anındaki evreye bağlıdır. Metastatik melanom, ilerlemiş meme kanseri, evre 4 ve anaplastik tiroid kanseri gibi tedavi oranı düşük ve geç nüks eğilimi olan malignitelerde transplantasyon yapılmamalıdır. Remisyonda olan adayların transplantasyon zamanı açısından değerlendirilmesi, onkolog, transplant nefroloğu ve hastalarla beraber yapılmalıdır. Alıcı adayında gleason skoru ≤6 prostat kanseri, yüzeyel ve melanom dışı deri kanseri ve insidental olan maksimum çap ≤ 1 cm böbrek tümörleri varsa nakil yapılabilir. Bunların dışında aktif malignitesi olan alıcılarda böbrek nakli önerilmez.

Enfeksiyon Değerlendirmesi: Enfeksiyon, KBH'li hastalarda yaygın bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle, enfeksiyona bağlı komplikasyonlar en aza indirilmelidir. Aktif enfeksiyonlar [Hepatit C (HCV) hariç] tedavi edilene kadar nakil yapılmamalıdır. Transplant sonrası kullanılan tedaviler sebebiyle enfeksiyon, nakil öncesi dönemde tedavi edilmelidir. Aktif enfeksiyonu olan hastalara, klinik ve radyolojik iyileşme sağlandıktan sonra nakil planlanmalıdır. Kültür almak mümkünse eradikasyon bununla gösterilmelidir. HCV, Hepatit B (HBV) veya İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonu transplantasyonu engellememelidir, antiviral tedavi planlanmalıdır. Asemptomatik bakteri, parazit veya mantar kolonizasyonu olan hastalarda böbrek transplantasyonu önerilirken, ilaca dirençli organizmalarla kolonizasyon için gerekli önlemler alınmalıdır. Kolonizasyonu olan hastalarda enfeksiyonun ilerleme riski daha yüksektir. Bu nedenle nakil sırasında ve sonrasında antimikrobiyal profilaksi gibi stratejiler düşünülmelidir.

Sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüsü (EBV), Herpes simpleks virüsü (HSV), Varicella-zoster virüsü (VZV), kızamık, kabakulak ve kızamıkçık (MMR) taraması önerilir. VZV seronegatif ve MMR seronegatif adayları için transplantasyondan en az 4 hafta önce aşılama önerilir.

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü taraması tüm hastalarda yapılırken alıcı adayı HIV (+) ise bu alanda deneyimli bir merkezde nakil yapılmalıdır. Alıcı adaylarında BK virüs enfeksiyonu taraması önerilmezken, İnsan T-hücresi lenfotropik virüs (HTLV) için endemik bölgelerden gelen adaylarda taraması önerilir. Sifiliz (Treponema pallidum) taraması alıcı adaylarında önerilir. Chagas hastalığı, strongyloidiazis gibi enfeksiyonların da endemik bölgelerden gelen alıcı adaylarında taranması önerilir. Sıtma ise endemik bölgeye seyahat etmiş alıcı adaylarında taranır.

Böbrek transplantasyonundan önce diş/periodontal hastalık taraması önerilmektedir.

Alıcı adaylarında PPD cilt testi ve akciğer grafisi ile latent tüberküloz (TBC) taraması önerilir. Böbrek nakli öncesinde aktif TBC'nin tedavisinin tamamlanması önerilir. Reaktivasyon, nakil sonrası ilk yıl içinde gerçekleştiğinden latent TBC tedavisi, nakil öncesi veya başlanmadıysa nakilden sonra ilk iki hafta içinde başlanmalıdır.

Hepatit C, böbrek nakli alıcı adaylarında genel popülasyona göre daha yaygındır. HCV enfeksiyonu alıcılarda mortalite ve greft kaybını artırır. HCV'li hastalarda böbrek nakli diyalize göre daha iyi sağ kalım avantajı sağlar. HCV'li hastalar nakil öncesi portal hipertansiyon ve fibrozis açısından değerlendirilir. Dekompanse ise eş zamanlı karaciğer-böbrek nakli önerilir. Portal hipertansiyon olmadan kompanse siroz var ise nakil öncesi veya sonrası yeni nesil doğrudan etkili antiviral ajanlar ile tedavi yapılır. Bu ajanlar kalıcı olarak tedavi sağlar ve böbrek fonksiyonları açısından iyi tolere edilmektedir.

Hepatit B virüsü için HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc ile tarama önerilir. Eğer HBsAg (+) veya anti-HBc (+) ise HBV DNA ile tarama önerilir. Hepatit D virüsü (HDV) endemik bölgelerinden gelen adaylarda HBsAg veya anti-HBc (+) ise HDV taraması önerilir. HBsAg pozitif ve/veya HBV DNA pozitif adaylar tedavi için değerlendirilmelidir. HBsAg (+) ve/veya HBV DNA (+) adaylar antiviral tedaviyle stabil haldeyse ve hastanın dekompanse sirozu yoksa böbrek nakli için adaydırlar. Anti-HBc antikoru (+) ve HBsAg (-) hastalarda reaktivasyon riski düşük olduğundan antiviral profilaksi önerilmezken, transplantasyondan sonra en az bir yıl HBsAg ve HBV DNA'nın izlenmesi önerilir.

İnaktive aşılarda aşılama programına böbrek transplantasyonundan önce başlanır. Hasta nakil öncesi aşı programını tamamlamasa da nakil yapılabilir. Canlı atenüe aşılarda (MMR, VZV, sarı humma, oral tifo, oral çocuk felci) ise böbrek transplantasyonundan en az dört hafta önce aşılama programı tamamlanmalıdır. Splenektomi yapılmış ya da nakilden sonra splenektomi yapılma ihtimali yüksek hastalara nakil öncesi pnömokok, hemofilus ve meningokok aşıları önerilir. Alıcı adayları perioperatif veya nakil sonrası kompleman inhibitörlerine ihtiyaç duyuyorsa meningokok aşısı önerilir.

İmmünolojik Değerlendirme: İmmünolojik testlerle donör ile alıcı arasındaki immünolojik riskler değerlendirilerek böbrek nakli için karar verilir. Alıcı adayları ilk olarak kan grubu ve doku uygunluk testi sonuçlarına göre değerlendirilir. Hastalarda gereksiz ve invaziv araştırmaları önlemek için, donör ve alıcı arasındaki doku uygunluk durumunun ilk değerlendirmesi erken dönemde önerilir. İmmünolojik değerlendirmede üç kritik nokta mevcuttur; donör ve alıcı İnsan Lökosit Antijeni (HLA) uyumsuzluğunun saptanması, alıcı serumunda donör böbreğe karşı potansiyel zararlı alloantikorların saptanması ve antikor uyumluluğunun cross-match testiyle doğrulanmasıdır.

Alıcı ve verici arasında HLA A-B ve DR uyumu değerlendirilir. HLA uyumu naklin başarısında önemli bir faktördür. Ülkemizde böbrek nakli, ABO kan grubu uyumlu hastalarda yapılmaktadır. ABO uyumsuz hastalarda daha kısa greft ve hasta sağ kalımı mevcuttur. Bu hastalarda allogreft rejeksiyonu daha sık görülmesine rağmen bu hasta grubu, son yıllardaki desensitizasyon protokolllerindeki başarılar nedeniyle bazı merkezlerdeki canlı donörle yapılan nakillerin %25-30'unu oluşturmaktadır. Böbrek nakli sonrası ilk bir yıl içinde greft kaybı, ABO-uyumsuz grupta %4.2 ve ABO-uyumlu grupta %2.5 olduğu, diyalize göre sonuçlarının daha iyi olduğu belirtilmiştir.

Panel reaktif antikor (PRA) testi alıcının

harici HLA antijenlerine daha önce maruz kalmasının bir sonucu olarak böbrek alıcısının duyarlılık derecesini değerlendirmek için kullanılır. Böbrek nakli öncesinde anti-HLA antikorları allogreftin rejeksiyonu ve kaybı için risk faktörüdür ve yüzde tahmini PRA olarak adlandırılır. PRA testi kan transfüzyonu, gebelik, aşılama, enfeksiyonlar ve transplant nefrektomi gibi olaylardan etkilenmektedir ve bu durumlar için testin yapılacağı laboratuvar bilgilendirilmelidir.

Donördeki HLA'ya özgü alloantikorların varlığını veya yokluğunu doğrulamak için nakil öncesi donör-alıcı cross-match testi yapılır. Donör spesifik antikor (DSA), vericinin antijenlerine karşı alıcı serumunda daha önce oluşan anti-HLA antikorlarını göstermektedir. DSA, transplantasyona karşı immünolojik engeldir. Allogreftin antikor aracılı rejeksiyonu ve kaybı için önemli bir risk faktörüdür. Alıcıda donöre spesifik HLA antikorlarının varlığında veya cross-match'in pozitif olması durumunda desensitizasyon protokolleri kullanılmıyorsa transplantasyon yapılmamalıdır.

***Son Dönem Böbrek Hastalığının Nedeninin Değerlendirilmesi*:** Böbrek nakli adaylarında mümkünse SDBY'nin nedeninin belirlenmesini önerilir. Hastalığa özgü nüks riski ve oluşabilecek greft kaybı riski nedeniyle alıcı adayı bilgilendirilmelidir. SDBY'ye neden olan hastalığın tekrarlaması greft yetmezliği veya kaybının önemli nedenlerindendir. Böyle durumlarda bile hastaların büyük kısmında böbrek nakli, diyalize göre daha iyi sonuç sağlamaktadır. Hastalığın tekrarlama riski, zamanı, grefte etkisi, bunların önlemesi, erken teşhisi ve tedavi seçenekleri, SDBY'ye hangi hastalığın neden olduğuna göre büyük farklılıklar göstermektedir.

Primer fokal segmental glomerüloskleroz, membranöz nefropati, IgA nefropatisi ve vasküliti, lupus nefriti, antifosfolipid sendromu, atipik hemolitik üremik sendrom, düzeltilebilir hiperoksalüri veya sistinozis, Fabry hastalığı, orak hücre hastalığı, sarkoidozis, Alport sendromu, sistemik skleroz veya ciddi böbrek dışı hastalığı olmayan AA amiloidozu olan alıcı adayları bilgilendirilerek transplantasyon yapılabilir.

Multipl miyelom, hafif zincir birikimi hastalığı, ağır zincir birikim hastalığı, hafif ve ağır zincir birikme hastalığı veya AL amiloidozu olan böbrek nakli alıcı adayları stabil remisyonda değillerse veya küratif tedavi rejimi almadılarsa transplantasyon düşünülmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, et al. Summary of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. Transplantation. 2020 Apr;104(4):708-714.
2. Song MK, Lin FC, Gilet CA, Arnold RM, Bridgman JC, Ward SE. Patient perspectives on informed decision-making surrounding dialysis initiation. Nephrol Dial Transplant. 2013 Nov;28(11):2815-23.
3. Hussain JA, Flemming K, Murtagh FE, Johnson MJ. Patient and health care professional decision-making to commence and withdraw from renal dialysis: a systematic review of qualitative research. Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Jul 7;10(7):1201-15.
4. Andrés A. Indicaciones y contraindicaciones de la donación renal de vivo [Indications and contraindications of living-donor kidney transplantation]. Nefrologia. 2010;30 Suppl 2:30-8. Spanish.
5. Knoll GA. Kidney transplantation in the older adult. Am J Kidney Dis. 2013 May;61(5):790-7.
6. Noble J, Jouve T, Malvezzi P, Süsal C, Rostaing L. Transplantation of Marginal Organs: Immunological Aspects and Therapeutic Perspectives in Kidney Transplantation. Front Immunol. 2020 Jan 31;10:3142.

7. Kurschat C. Nierentransplantation im Alter [Kidney transplantation in old age]. Z Gerontol Geriatr. 2016 Aug;49(6):488-93. German.
8. Adani GL, Baccarani U, Crestale S, Pravisani R, Isola M, Tulissi P, et al. Kidney Transplantation in Elderly Recipients: A Single-Center Experience. Transplant Proc. 2019 Jan-Feb;51(1):132-135.
9. Humar A, Arrazola L, Mauer M, Matas AJ, Najarian JS. Kidney transplantation in young children: should there be a minimum age? Pediatr Nephrol. 2001 Dec;16(12):941-5.
10. Winterberg PD, Garro R. Long-Term Outcomes of Kidney Transplantation in Children. Pediatr Clin North Am. 2019 Feb;66(1):269-280.
11. D'Empaire I. Psychosocial Assessment in Renal Failure and Transplantation. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2016 Oct-Dec;12(4 Suppl):16.
12. Quero M, Montero N, Rama I, Codina S, Couceiro C, Cruzado JM. Obesity in Renal Transplantation. Nephron. 2021 May 11:1-10.
13. Heleniak Z, Illersperger S, Brakemeier S, Dębska-Ślizień A, Budde K, Halleck F. Obesity, Fat Tissue Parameters, and Arterial Stiffness in Renal Transplant Recipients. Transplant Proc. 2020 Oct;52(8):2341-2346.
14. Sood A, Hakim DN, Hakim NS. Consequences of Recipient Obesity on Postoperative Outcomes in a Renal Transplant: A Systematic Review and Meta-Analysis. Exp Clin Transplant. 2016 Apr;14(2):121-8.
15. Yilmaz KC, Akgün AN, Ciftci O, Muderrisoglu H, Sezer S, Moray G, et al. Preoperative Cardiac Risk Assessment in Renal Transplant Recipients: A Single-Center Experience. Exp Clin Transplant. 2019 Aug;17(4):478-482.
16. Pilmore H. Cardiac assessment for renal transplantation. Am J Transplant. 2006 Apr;6(4):659-65.
17. Cohen E, Korah M, Callender G, Belfort de Aguiar R, Haakinson D. Metabolic Disorders with Kidney Transplant. Clin J Am Soc Nephrol. 2020 May 7;15(5):732-742.
18. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. Summary of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. Transplantation. 2020 Apr;104(4):708-714.
19. Andrés A. Indicaciones y contraindicaciones de la donación renal de vivo [Indications and contraindications of living-donor kidney transplantation]. Nefrologia. 2010;30 Suppl 2:30-8. Spanish.
20. Palmer SC, Chung EY, McGregor DO, Bachmann F, Strippoli GF. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Oct 22;10(10):CD005015.
21. Haffner D, Leifheit-Nestler M. CKD-MBD post kidney transplantation. Pediatr Nephrol. 2021 Jan;36(1):41-50.
22. Miglinas M, Cesniene U, Janusaite MM, Vinikovas A. Cerebrovascular Disease and Cognition in Chronic Kidney Disease Patients. Front Cardiovasc Med. 2020 Jun 3;7:96.
23. Sabbatini M, Capuano I, Camera S, Ferreri L, Buonanno P, Donnarumma L, et al. Eradication of HCV in Renal Transplant Recipients and Its Effects on Quality of Life. Biomed Res Int. 2018 Aug 30;2018:8953581.
24. Zhang J, Sun W, Lin J, Tian Y, Ma L, Zhang L, et al. Long-term follow-up of HCV infected kidney transplant recipients receiving direct-acting antiviral agents: a single-center experience in China. BMC Infect Dis. 2019 Jul 19;19(1):645.
25. de Weerd AE, Betjes MGH. ABO-Incompatible Kidney Transplant Outcomes: A Meta-Analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2018 Aug 7;13(8):1234-1243.
26. Kolonko A, Bzoma B, Giza P, Styrc B, Sobolewski M, Chudek J, et al. The Pre-Transplant Drop in Panel-Reactive Antibodies Titer Evaluated Using Complement-Dependent Cytotoxicity (PRA-CDC) and the Risk of Early Acute Rejection in Sensitized Kidney Transplant Recipients. Medicina (Kaunas). 2018 Sep 20;54(5):66.
27. Martinez-Mier G, Vazquez-Crespo LV, Angeles-Hernández F, Viñas-Dozal JC, Moreno-Ley PI, Budar-Fernández LF, et al. Effect of Panel-Reactive Antibody on Graft Survival in Living Kidney Donor Transplantation: Analysis of 10 Years in a Transplant Center in Veracruz, Mexico. Transplant Proc. 2020 May;52(4):1140-1142.
28. Jordan SC, Lorant T, Choi J, Kjellman C, Winstedt L, Bengtsson M, et al. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. N Engl J Med. 2017 Aug 3;377(5):442-453.
29. Marks WH, Mamode N, Montgomery RA, Stegall MD, Ratner LE, Cornell LD, et al. Safety and efficacy of eculizumab in the prevention of antibody-mediated rejection in living-donor kidney transplant recipients requiring desensitization therapy: A randomized trial. Am J Transplant. 2019 Oct;19(10):2876-2888.
30. Naik RH, Shawar SH. Renal Transplantation Rejection. 2020 Dec 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan
31. Jordan SC, Lorant T, Choi J, Kjellman C, Winstedt L, Bengtsson M, et al. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. N Engl J Med. 2017 Aug 3;377(5):442-453.

Renal Transplantasyon - Cerrahi Teknik

Hasan Anıl KURT, Cabir ALAN

99 Bölüm

GİRİŞ

Organ nakli, vücutta görevini yapamayan bir organın yerine canlı bir vericiden ya da kadavradan alınan sağlam ve aynı görevi üstlenecek bir organın nakledilmesi işlemidir. Ülkemizde nakledilebilen organlar; böbrek, deri, karaciğer, kalp, akciğer, pankreas ve ince bağırsak iken nakledilebilen dokular ise kemik, kemik iliği ve korneadır. Canlıdan ve kadavradan olmak üzere iki çeşit organ nakli vardır.

KADAVRA DONÖR - HARVESTİNG TEKNİĞİ

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar için en iyi tedavi seçeneğidir. Beyin ölümü gerçekleşmiş donörler, organ transplantasyonu için en iyi kaynaktır. Bu hastalara da kadavra donör denilmektedir. Kadavradan organ alınması, beyin ölümü kararı verilmiş donörlerden, usulüne uygun olarak, başka bir kişiye nakledilmek üzere, organ ve dokuların alınmasıdır. Beyin ölümü sonrası donör adayı; beyin sapı ölüm etmenlerine göre ölüm tanısı konulana, bağış için en yakın akrabanın onayı verilene ve gerekli yasal ve kurumsal onaylar alınana kadar kritik bakım ortamında yapay ventilasyon ile korunur.

Beyin ölümü gerçekleşmiş donörlerin organlarını almak için, ‘’harvesting’’ olarak adlandırılan operasyonda sternotomi ve laparatomi ile karın ve göğüs duvarları açılmaktadır. Ameliyathanede, herhangi bir anormal anatomiyi tanımlamak ve perfüzyondan sonra organ alımının hızını ve güvenliğini artırmak için başlangıçta, ölüm gerçekleşmeden önce bazı diseksiyonlar yapılır. Bu diseksiyon işlemine ‘’sıcak diseksiyon’’ denir. Aort ve inferior vena kava kanülasyonu, kalp hala atarken yapılır. Kanülasyon işlemi, kalbin durmasından hemen önce organların soğuk koruyucu solüsyonla perfüze edilmesine olanak sağlar. Böylece sıcak iskemi süresi en aza indirilir. Organ çıkarma ekibinin öncelikleri, bağışlanan organların çeşitliliğine dayanır. Kalp, akciğer, karaciğer ve pankreas alımı böbrek alımına göre önceliklidir ve bu da renal iskemi süresini önemli ölçüde uzatabilir.

Böbrekler, elde edilebilecek maksimum renal ven uzunluğu, 10-15 cm'lik üreter uzunluğu ve renal artere bağlı bir aort kafı (Carrel yaması) ile çıkarılır. Sağ renal ven, devamında vena kava inferiorun bir kısmı dahil edilerek olası olduğunca uzun biçimde çıkarılmalıdır. Özellikle üreteri besleyen alt pol arteri başta olmak üzere, polar ve diğer yardımcı arterlere zarar vermemeye özen gösterilir. Üreterleri diseke ederken periüreteral dokunun sıyrılmasından da kaçınılmalıdır; çünkü bu durum üreteral beslenmeyi tehlikeye sokabilir. Böbrekler, atık sıvı berrak hale gelene kadar soğuk perfüzyon sıvısı ile yıkanır. Ardından taşınmak üzere steril biçimde bu perfüzyon sıvısını içeren pakete alınır, buz içeren kutuda veya bir perfüzyon makinesinde saklanır.

CANLI DONÖR - PREOPERATİF GÖRÜNTÜLEME

Canlı donörlerin preoperatif görüntülemesi, çalışan iki böbreğin varlığını doğrular, bağışı engelleyebilecek patolojiyi gösterir ve işlemin planlanması için gerekli anatomik yapıları ortaya koyar. Renal arterlerin ve venlerin yeri, boyutu ve sayısı ameliyattan önce doğru bir biçimde tanımlanmalıdır. Ana renal arter ve ven anatomisinin preoperatif olarak tanımlanması için bilgisayarlı tomografik anjiyografi, vasküler anatomi için daha duyarlı ve özgüldür.

CANLI DONÖR - LAPAROSKOPİK DONÖR NEFREKTOMİ

Tarihsel süreçte canlı donör nefrektomi ilk olarak uzun bir iyileşme süresi gerektiren açık insizyon yoluyla gerçekleştirilmiştir. Büyük bir insizyonun kozmetik etkileri, olası donörlerin cesaretini kırabilir. Bu tür caydırıcı etkenleri azaltmak amacıyla, transperitoneal laparoskopik olarak gerçekleştirilen laparoskopik donör nefrektomi ile minimal invaziv donör nefrektomiye doğru bir akım başlamıştır. Laparoskopik donör nefrektominin, açık donör nefrektomi ile karşılaştırıldığında, postoperatif ağrının şiddetinin ve süresinin azalması, daha kısa hastanede kalış süresi, daha hızlı biçimde işe ve normal etkinliğe dönüş, daha iyi kozmetik sonuç gibi artıları bulunmaktadır. Ayrıca, laparoskopik donör nefrektominin genel maliyeti daha düşüktür ve donörün yaşam kalite skoru daha yüksektir. Ancak laparoskopik donör nefrektomi, teknik olarak zordur. İşlemde, diseksiyon sırasında renal parankime, damarlara ve üretere zarar verme potansiyeli vardır. Açık donör nefrektomiden daha uzun sürdüğünden, allogreft daha uzun süre sıcak iskemiye maruz kalır. Bununla birlikte, retrospektif veriler, laparoskopik donör nefrektominin donöre yalnızca postoperatif artılar sunmadığını, aynı zamanda donör olmaktan çekinen kişi oranını azaltarak gerçekleştirilen nakil sayısını artırdığını göstermektedir. Laparoskopik donör nefrektomi ile nakil etkinliğinde %25-100 artış sağlanmıştır. Son on yılın içinde laparoskopik donör nefrektominin yaygın bir biçimde uygulanması, canlı böbrek donörlerinin sayısında başlangıca oranla çarpıcı bir artış oluşturmuştur. Laparoskopik donör nefrektomide üç adet yaklaşım tanımlanmıştır: transperitoneal, retroperitoneal ve el yardımlı canlı donör nefrektomi.

TRANSPERİTONEAL LAPAROSKOPİK DONÖR NEFREKTOMİ

Pnömoperitoneum oluşturulur ve genellikle dört tane laparoskopik port gerekir. Laparoskopik diseksiyondan sonra arter, ven ve üreter kontrol edilir. Böbreğin tamamen diseksiyonunun ardından böbrek organ torbası içerisine alınır. Daha sonra Pfannenstiel insizyon yapılarak böbrek dışarıya alınır.

EL YARDIMLI LAPAROSKOPİK DONÖR NEFREKTOMİ

El yardımlı teknik, dokunsal duyunun diseksiyonu kolaylaştırmasını sağlar. Daha az laparoskopik deneyime sahip olan cerrahlar tarafından öğrenilmesinin daha kolay olduğu, güvenli ve verimli bir biçimde uygulanabileceği söylenmektedir. El yardım cihazı, operatörün baskın olmayan elinin hava geçirmez bir sistem aracılığıyla karına girmesine olanak sağlar.

RETROPERİTONEAL LAPAROSKOPİK DONÖR NEFREKTOMİ

Retroperitoneal yaklaşım, peritonun açılmasını önler, renal anatomiyi çok farklı bir biçimde gösterir ve özellikle sağ tarafta damarları uzun çıkarabilmek adına yararlı olabilir. Bu yöntemin eksisi, transperitoneal veya el yardımlı laparoskopik tekniklere göre daha sınırlı bir ameliyat alanının olmasıdır.

LAPAROSKOPİK DONÖR NEFREKTOMİ İÇİN KONTRENDİKASYONLAR

Açık ameliyat için geçerli olan endikasyonların dışında mutlak kontrendikasyon yoktur. Göreceli kontrendikasyonlar, donör etmenleri ve cerrahın deneyimi tarafından belirlenir. Donör, pnömoperitonyumun fizyolojik stresi de dahil olmak üzere anestezi için uygun olmalıdır. Obezite hem açık hem de laparoskopik cerrahi için göreceli bir kontrendikasyondur ve bu tür hastalarda el yardımlı yaklaşım daha uygun olabilir. Adezyon potansiyeli nedeniyle daha önceki bir abdominal cerrahi, başka bir göreceli kontrendikasyondur. Renal damarların çokluğu laparoskopik donör nefrektomiyi engellememelidir.

PNÖMOPERİTONYUMUN ETKİSİ

Azalmış renal kan akımına bağlı geçici intraoperatif oligüri, laparoskopik işlemler sırasında sık görülen bir durumdur. Bu durumu açıklayan mekanizmalar, azalmış kalp debisini, renal ven kompresyonunu, üreter obstrüksiyonunu, renal parankimal kompresyonu ve sistemik hormonal etkileri içerir. Pnömoperitonyum sırasında intrakraniyal basınç, renal kan akışını azaltan vazokonstriktör ajanların salınımı ile artar. Daha düşük basınç kullanımı, pnömoperitonyumun renal perfüzyon üzerindeki olumsuz etkilerini azaltır. Donör nefrektomide, bozulmuş böbrek kan akımı, erken allogreft işlevini tehlikeye atabilir, sıcak ve soğuk iskeminin ve böbreğin operatif manipülasyonunun zarar verici etkilerini bir-

leştirebilir. Laparoskopik olarak elde edilen donör böbrekler, açık cerrahi ile karşılaştırıldığında, nakilden 1 ay sonrasına kadar daha yüksek serum kreatininine sahiptir, ancak daha sonraki dönemde greft işlevleri iki teknikte de eşdeğerdir. Laparoskopik donör nefrektominin öncüleri, donöre, ameliyattan önceki gece 2 litre kristalloid ile hacim yüklenmesini ve ameliyat sırasında yalnızca replasman sıvısı kullanılmasını önermektedir.

GREFT İŞLEVİ VE AKUT RET

Açık, laparoskopik veya el yardımlı donör nefrektomi ile alınan böbrekler arasında greft işlevlerinin farklı olduğu ile ilişkili tutarlı bir kanıt yoktur. Bunun istisnası, gecikmiş greft işlevinin ve akut ret oranlarının pediatrik alıcılarda, özellikle 0 ila 5 yaş grubunda daha yüksek olabilmesidir. Nakil öncesi iskemi, teorik olarak, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II ekspresyonunu indükleyerek donör böbreği daha immünojenik duruma getirebilir. Ancak, daha uzun sıcak iskemi süresine karşın, laparoskopik donör nefrektomide akut ret oranları ve ret şiddeti, açık ameliyatla alınan canlı donör böbreklere göre daha yüksek değildir.

LAPAROSKOPİK DONÖR NEFREKTOMİDE TEKNİK SORUNLAR

Üreteral iskemi, laparoskopik donör nefrektominin erken deneyimlerinde daha yaygındı. Yeterli periüreteral dokunun alınması ve diseksiyonun renal pelvise çok yakın yapılmaması ile bu durum önlenebilmektedir.

Çoklu arterlerin laparoskopik donörlerden alınan greftlerin başarılı kullanımına engel olmaması gerekir. Açık donör nefrektomide %20-%30 sağ böbrek alınırken, laparoskopik donör nefrektomide sağ böbrek %10'dan daha az bir oranda kullanır. Sağ taraflı laparoskopik ameliyatın operatif güvenliği konusundaki kaygı, özellikle yeterli uzunlukta renal ven elde edilmesinde yaşanan zorluklar nedeniyledir. Bu durumun, daha iyi olan böbreğin donörde kalması gerektiği ilkesinden ödün verilmesine yol açtığı ileri sürülmüştür.

POSTOPERATİF İYİLEŞME SÜRECİ

Sorunsuz açık donör nefrektomiden sonra, donör, 5 - 6 gün içinde hastaneden taburcu olabilir. Laparoskopik donör nefrektomi ile karşılaştırıldığında açık nefrektomide işe dönüşün 2 - 3 hafta sonra olduğu gösterilmiştir. Laparoskopik donör nefrektomiden sonra donör genellikle 2 - 4 gün içinde hastaneden ayrılabilir ve 3 - 6 hafta içinde işine dönebilir.

DONÖR AMELİYAT TEKNİĞİ SEÇİMİ

Ameliyat tekniğinin seçimi, cerraha bağlıdır. Laparoskopik ameliyatın bağış için bazı caydırıcı etkenleri ortadan kaldırdığı ile ilgili birikmiş kanıtlar vardır ve bu yaklaşımın gelecekte büyük oranda benimsenmesi olasıdır.

BÖBREĞİN KORUNMASI

Donör organlarının korunması, eşleştirme, organların paylaşımı ve alıcının hazırlan-

ması için zaman tanınması açısından çok önemlidir. Hipotermiden ve reperfüzyondan kaynaklanan hasar en aza indirilmelidir. Standart olarak kullanılan bir koruma çözeltisi çeşidi yoktur. Marshall'ın hiperozmolar sitrat solüsyonu, histidin-triptofan-ketoglutarat solüsyonu ve Wisconsin Üniversitesi (UW) solüsyonu yaygın olarak kullanılmaktadır. Organlar, soğuk depolama (koruyucu solüsyonla yıkanıp paketlendikten sonra kırılmış buzda tutulur) veya makineli pulsatil perfüzyon ile korunabilir. Makineli perfüzyonun oksijen ve substrat sağlaması, metabolik son ürünlerin uzaklaştırılması yoluyla aerobik işleve izin vermesi gibi artıları bulunmaktadır. Uzun yıllardır kullanılıyor olmasına karşın, makineli perfüzyonun soğuk depolamaya üstünlüğü veya en iyi perfüzyon parametreleri hakkında hala bir düşünce birliği yoktur.

ARKA MASA (BACK TABLE)

Donör böbreğinin arka masada (back table) hazırlanması konusunda ana unsurların bilinmesi önemlidir. Kadavra donörden böbrek nakli sırasında nakledilen anatomik yapılar, genellikle, perinefrik yağın çoğunun çıkarıldığı böbrek ve aşağıdaki anatomik yapılardan oluşur:

- Renal arter(ler), genellikle donör aort kafı ile birlikte
- Renal damar(lar), genellikle sol böbrek için inferior vena kava veya sağ böbrek için inferior vena kavanın tamamı ile birlikte
- Üreter, yeterli miktarda periüreteral doku ile birlikte

Böbrek, implantasyon için hazırlanırken buzlu salin veya Ringer Laktat çözeltisi üzerine alınır. Renal ven serbest olarak diseke edilir ve dalları (sol tarafta, adrenal, gonadal ve lomber) bağlanır. Arter, daha sonra diseke edilir ve serbest bırakılır. Fazla perinefrik yağ alınır ve kalan doku bağlanır. Üreter diseksiyonu, devaskülarizasyon riskini en aza indirmek için az yapılır. Etkili vasküler anastomoz sağlamak için fazla vena kava ve aort kesilir.

Sağ donör böbrekteki kısa renal ven, donör vena kavası veya iliak veni kullanılarak uzatılabilir; böylelikle implantasyon için daha uzun bir ven elde edilir ve renal arter ve ven arasındaki uzunluk farkı en aza indirilir. Dolayısıyla arter bükülmez.

Çoklu (veya yanlışlıkla kesilmiş) arterler gibi varyasyonlar durumunda, implantasyonu kolaylaştırmak için arka masa rekonstrüksiyonu gerekebilir. Böbrekte kollateral arterial dolaşım yoktur, bu nedenle tüm arterial kaynağın revaskülarize edilmesi gerekir. Arterial dolaşım ile karşılaştırıldığında, böbrekte mükemmel bir kollateral venöz drenaj vardır, bu nedenle ikinci bir renal ven varsa bağlanabilir.

Açık teknik kullanılarak canlı bir donörden alınan böbrekte, böbrek hazırlığının çoğu, organın alınmasından önce yerinde yapılmıştır; laparoskopik olarak alınan canlı donör böbrekler, aslında kadavra donör böbreklere daha benzerdir ve çok daha fazla arka masa hazırlığı gerektirir. Donör arter ve ven, donör vena kava ve aort açıkça diseke edilmediğinden, kadavra donör böbreğinden daha kısa olacaktır.

BÖBREK NAKLİ İŞLEMİ

Nakledilen böbrek heterotopik olarak herhangi bir iliak fossaya yerleştirilir. Kadın hastalarda uterusun round ligamenti, inferior epigastrik damarlar bağlanır. Bazen inferior epigastrik arter korunabilir ve küçük polar arterlerin revaskülarizasyonu için kullanılabilir. Erkek hastalarda spermatik kord mobilize edilir ve korunur. Periton açılmamalı, bunun yerine nakledilen böbreğin yerleştirileceği ekstraperitoneal yatağı ortaya çıkarmak için superiora doğru süpürülmelidir. Daha sonra, nakil sonrası lenfatik sızıntı riskini azaltmak için ilişkili tüm lenfatik kanalların titizlikle bağlanmasına özen gösterilerek iliak kan damarları diseke edilir.

VASKÜLER ANASTOMOZ

Renal ven, eksternal iliak vene uç-yan teknikle 5-0 ya da 6-0 polipropilen sütur ile anastomoz edilir. Arterial anastomoz, uç-yan teknikle 5-0 veya 6-0 polipropilen sütur ile eksternal iliak artere veya uç-uca internal iliak artere yapılabilir. Uç-yan anastomoz, teknik olarak daha kolaydır ve renal arter ile bir Carrel aort yamasının dahil edilmesinin olası olduğu kadavra donörden yapılan nakilde kullanılan alışılmış yöntemdir. Canlı donör böbreklerde Carrel yaması eklemek olası değildir. Bu durumlarda seçenekler, renal arteri uç-uca internal iliak artere veya uç-yan eksternal iliak artere anastomoz etmektir. Dairesel bir arteriotomi oluşturmak için bir aortik "puncher" kullanılması uç-yan tekniği kolaylaştırabilir. Canlı donör böbrekler için çoğu cerrah eksternal iliak arteri kullanır. Anastomoz için internal iliak arter kullanılmışsa, böbreği konumlandırmak genellikle daha kolaydır, ancak bu, kalça klaudikasyonu riskini artırır ve erkek alıcılarda potansiyel olarak erektil disfonksiyon riskini artırır. Vasküler anastomozların tamamlanmasından sonra böbrek, böbrek damarları bükülmeyecek biçimde yerleştirilmelidir. Nakledilen böbrek, iliak fossaya lateral olarak yerleştirilebilir ya da özellikle amaca yönelik olarak tasarlanmış bir subrektus poşuna yerleştirilebilir. İkinci durumda böbrek damarları böbrekten lateral olarak ilerler ve bu, nakil sonrası gerçekleştirilen biyopsi sırasında anımsanmalıdır. Bu nedenle böbreğin ve damarların pozisyonunun operatif diyagramı, klinik notların önemli bir bileşenidir.

Birden fazla böbrek damarı varsa, anastomoz sayısı en aza indirilmelidir. Bu genellikle implantasyondan önce dikkatli bir arka masa cerrahisi ile başarılabilir. İki veya daha fazla renal arter varsa, aort yamaları tek bir arterial anastomoz gerektirecek biçimde birleştirilir. Gerekirse, rekonstrüksiyonu kolaylaştırmak için alıcının iliak arteri veya safen veni kullanılabilir. Bazen küçük polar arterler ancak böbrek alındıktan sonra fark edilebilir ve alt polar arterlerin doğru bir biçimde yeniden anastomoz edilmesi özellikle önemlidir, çünkü bu alt polar arterler tüm üreteral beslemeyi sağlıyor olabilir. Çift renal ven durumunda, en yaygın ve kolay davranış biçimi daha küçük damarı bağlamaktır; daha büyük olan ven genellikle tüm böbreği boşaltmak için yeterlidir. Eşit büyüklükte iki damar varsa, her ikisinin de eksternal iliak vene ayrı ayrı anastomoz edilmesi gerekebilir.

Damarların ortaya çıkarılması sırasında alıcı hidrate edilir; ek olarak damarlar

anastomoz edildiğinde 1 mg/kg furosemid ve 1 mg/kg mannitol yavaşça infüze edilir. İmplantasyon sırasında böbrek, gazlı bezler ile yapılan küçük buz yastıkları ile temas ettirilerek soğuk tutulmalıdır. Böbreğin reperfüzyonundan sonra, kanayan damarlar belirlenir, bağlanır, dikilir veya koterize edilir.

20 kg'dan daha az ağırlıktaki pediatrik alıcılarda, eksternal iliak damarlar genellikle implantasyona izin vermeyecek kadar küçüktür. Uygun büyüklükteki damarları belirlemek önemli bir ilkedir. Küçük alıcılarda yeterli giriş ve çıkışa izin vermek için bu küçük alıcının aortuna ve vena kavasına anastomoz yapılması gerekebilir. Nakledilen böbrek, alıcının kalp debisinin önemli bir yüzdesini alabileceğinden, yeterli böbrek perfüzyonunu sağlamak için küçük pediatrik alıcıyı fazla oranda hidrate etme gereksinimi ek önem taşır. Ayrıca, takip eden torsiyon riskini en aza indirmek için böbreği retroperitona ve/veya karın duvarına sabitlemek veya sağ kolonu böbreğin üzerine örterek böbreği en azından kısmen retroperitoneal pozisyona getirmek önemlidir.

ÜRİNER DRENAJ

Üreteral anastomoz yöntemlerini inceleyecek olursak ilki, bir submukozal antireflü tüneli oluşturulmasıyla birlikte bir transvezikal üreteroneosistostomi içeren Politano-Leadbetter tekniğidir. Nakledilen üreterin ucu, submukozal bir tünelden dışarıdan içeriye doğru çekilir ve mesane mukozasına dikilir. Cerrahların çoğunun tercih ettiği diğer bir teknik ise, üreterin spatule edilmiş ucunun sistostomiye anastomoz edildiği ve daha sonra kısa bir antireflü kas tüneli oluşturmak için mesanenin üreter üzerinde yeniden dikildiği, teknik olarak daha basit olan ekstravezikal üreteroneosistostomi tünel tekniğinidir. Bu yöntem, kısa bir üreter uzunluğu ile başarılı olma artısı taşır. Üreter ne kadar kısa olursa, distal uca yetersiz kan temini o kadar az olasıdır, bu da iskemik üreteral sızıntı veya stenoz riskini azaltır. Genellikle donör böbrek üreterine geçici bir double-J üreteral stent yerleştirilir. Stentler, üreterdeki veya üreteral anastomozdaki küçük cerrahi hataların etkisini azaltır ve majör ürolojik komplikasyonları %1,5'lik bir insidansa düşürür. Bununla birlikte, stentler potansiyel bir idrar yolu enfeksiyonu kaynağıdır, kabuklaşabilir, kalıntılarla tıkanabilir, yer değiştirebilir veya parçalanabilir. Ancak, çoklu dirençli organizmalar ile enfeksiyon riskini arttırdığı için, antibiyotik profilaksisi uygun değildir. Diğer bir tehlike ise çıkarılmamış, unutulmuş stenttir; nakil sonrası açıklanamayan ve inatçı alt üriner sistem semptomları olan hastalarda her zaman düşünülmesi gereklidir. Stentler genellikle nakilden 4 - 6 hafta sonra çıkarılır ve bu işlem, fleksibl sistoskop kullanılarak genel anestezi olmadan yapılabilir.

DRENAJ VE YARANIN KAPATILMASI

Pek çok cerrah artık rutin olarak dren yerleştirmese de, nakledilen böbrek çevresinde seröz ya da hemorajik sıvı veya lenf birikimini önlemek için hem nakil yatağı hem de cilt altı dokular dren konularak drene edile-

bilir. Deri, subkütiküler emilebilir bir sütur ile kapatılır ve daha sonra şeffaf bir yapışkan pansuman ile sarılır, böylece ultrason taraması yarayı rahatsız etmeden erkenden yapılabilir. Bu nedenle cilt için metal klipler kullanılmamalıdır.

POSTOPERATİF SEYİR

Alıcı, sıradışı durumlar dışında yoğun bakım takibine gerek olmadan serviste standart önlemlerle takip edilir. Anestezi indüksiyonunda verilen tek dozun ötesinde profilaktik antibiyotiklere devam etmenin yararı yoktur. Tromboembolik hastalığa karşı profilaksi için tromboemboli engelleyici varis çorapları kullanılmalı, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) taburcu oluncaya kadar devam edilmelidir. Tolere edilirse, ameliyattan bir süre sonra ağızdan sıvı alımına ve diyete başlanır. İdame immünosupresif ajanlar, intravenöz olarak uygulanmaları gereken yüksek hacimli nazogastrik drenaj ile uzun süreli postoperatif ileus varlığı dışında, oral yoldan verilir. İyileşme süreci olumlu yönde giderse, üretral sonda ve drenler genellikle 5. günde çıkarılır. Alıcı, ayaktan yakın takip altında tutulmak üzere 7 - 10 gün sonra taburcu olmaya uygundur.

KAYNAKLAR

1. Wood KE, Becker BN, McCartney JG, D'Alessandro AM, Coursin DB. Care of the potential organ donor. New England Journal of Medicine. 2004;351(26):2730-9.
2. Namasivayam S, Small WC, Kalra MK, Torres WE, Newell KA, Mittal PK. Multidetector-row CT angiography for preoperative evaluation of potential laparoscopic renal donors: how accurate are we? Clinical imaging. 2006;30(2):120-6.
3. Nanidis TG, Antcliffe D, Kokkinos C, Borysiewicz CA, Darzi AW, Tekkis PP, et al. Laparoscopic versus open live donor nephrectomy in renal transplantation: a meta-analysis. Annals of surgery. 2008;247(1):58-70.
4. Nicholson M, Hosgood S. Renal transplantation after ex vivo normothermic perfusion: the first clinical study. American Journal of Transplantation. 2013;13(5):1246-52.
5. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh urology: expert consult premium edition: enhanced online features and print, 4-volume set: Elsevier Health Sciences; 2011.
6. Kälble T, Lucan M, Nicita G, Sells R, Revilla FB, Wiesel M. EAU guidelines on renal transplantation. European urology. 2005;47(2):156-66.
7. Ratner LE, Ciseck L, MooRE RG, Cigarroa FG, Kaufman HS, Kavoussi LR. Laparoscopic live donor nephrectomy. Transplantation-Baltimore. 1995;60(9):1047-9.
8. Rankin S, Jan W, Koffman C. Noninvasive imaging of living related kidney donors: evaluation with CT angiography and gadolinium-enhanced MR angiography. American Journal of Roentgenology. 2001;177(2):349-55.
9. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. New England Journal of Medicine. 1994;331(6):365-76.
10. Brook N, Nicholson M. An audit over 2 years' practice of open and laparoscopic live-donor nephrectomy at renal transplant centres in the UK and Ireland. BJU international. 2004;93(7):1027-31.

Böbrek Naklinin Cerrahi Komplikasyonları ve Komplikasyonların Yönetimi

Eren CENGİZ, Ahmet Semih GÜLESER,
Mert Ali KARADAĞ

100 Bölüm

Böbrek naklinin cerrahi veya cerrahi dışı komplikasyonları benzer klinik tablo gösterebilmektedir. Ateş ve greft hassasiyeti, rejeksiyon veya yara yeri enfeksiyonuna işaret edebilirken; greft disfonkiyonu, idrar kaçağı veya rejeksiyon ile kendini gösterebilmektedir. Nakil sonrası gözlenen komplikasyonlar, geniş bir ayırıcı tanı ile düşünülmesi gereken durumlardır. Özellikle nakil sonrası greft disfonksiyonunun değerlendirilmesinde, bu disfonksiyonun nedeninin vasküler veya ürolojik komplikasyonlar mı, yoksa rejeksiyon veya siklosporin toksisitesine bağlı tıbbi bir durum mu olduğu ayırt edilmelidir.

Böbrek naklinin cerrahi komplikasyonları erken veya geç dönem olarak sınıflandırılabilir. Erken dönem komplikasyonları kanama, renal arter stenozu, renal arter veya ven trombozu, derin ven trombozu iken; geç dönem komplikasyonları lenfosel, yara yeri enfeksiyonu, idrar kaçağı, gastrointestinal komplikasyonlar ve obstrüksiyondur.

ERKEN DÖNEM KOMPLİKASYONLARI

1. KANAMA

Ameliyat sonrası kanama riski, ameliyat öncesi koagülasyon parametrelerinin değerlendirilmesi ile ortadan kaldırılabilir. Mümkünse nakil öncesinde antikoagülanlar ve aspirin kesilmelidir. Peroperatif hemostaza ve greftin hazırlığına dikkat edilmesi, kanama riskini azaltmaktadır. Reperfüzyon esnasında ciddi bir kanama gözlenirse, klemplerin tekrar uygulanması gerekebilmektedir. Anastomozdaki kaçaklar ek sütürler ve spanç kompresyonu ile kontrol altına alınabilir. Özellikle erken dönemdeki kanamalar vazospazmın ortadan kalkmasıyla, renal hilustaki küçük damarlardan kaynaklanmaktadır. Kanama şüphesi varsa, erken dönemde seri hematokrit takipleri ve vital bulguların takibi gerekmektedir. Ek bilgi vermesi açısından koagülasyon parametrelerine ve ultrason (USG) ile postoperatif hematom varlığına da bakmak gerekebilir. Eğer 48 saat içeri-

sinde 4 üniteden fazla kan transfüzyonu gerekirse, hematomun boşaltılması gerekmektedir.

2. RENAL ARTER STENOZU

Böbrek nakli yapılan hastaların %10 kadarında renal arter stenozu (RAS) görülür. RAS tanısında angiografi altın standart olmakla birlikte kontrast madde kullanımı gerektirdiği için öncelikle doppler ultrasonografi yapılması önerilir. Peak sistolik arteriyal hızın 250 cm/sn den fazla olması ve arteriyal akımdaki dalga formu RAS için şüpheli bulgulardır. Bunun yanında nakil sonrası peak sistolik arteriyal akımda artma sık görülen bir durumdur. Genellikle seri ölçümlerde normale döner. İliak damarlarda bulunabilen aterosklerotik plaklar, transplante renal arterin kan akımını bozabilir. Bu durum pseudo renal arter stenozu olarak tanımlanır. Nakil sonrası ilk bir ayda RAS'tan şüpheleniliyorsa, vasküler anastomozun cerrahi tamiri en iyi tedavi seçeneği olacaktır. Vasküler anastomoza direkt cerrahi yaklaşım teknik olarak oldukça zordur. Bununla birlikte cerrahi vasküler anastomoz tamiri yapılan hastalarda organ kaybı %30 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle postoperatif birinci aydan sonra cerrahi yerine perkütan transluminal angioplasti sıklıkla tercih edilmektedir.

3. TROMBOZ

3.1. RENAL ARTER TROMBOZU

Nakil sonrasındaki 2. veya 3. günde sıklıkla gözlenmektedir. Trombotik yatkınlık, çoklu arter sayısı ve ciddi atheroskleroz varlığı etiyolojide rol oynamaktadır. Klinik olarak herhangi bir ağrı olmadan, idrar çıkışında ani bir kesilme ile kendini gösterir. Laboratuar bulgusu olarak hiperkalemi, trombositopeni ve kreatininde ani sürekli bir yükselme olmaktadır. Teşhis renal doppler USG veya sintigrafik çalışmada kan akışının olmaması ile konulabilir. Erken dönemde acil arteriotomi ve trombektomi yapılsa dahi, maalesef bu greftlerin çoğu kaybedilmektedir.

3.2 DERİN VEN TROMBOZU

Nakil hastaları özellikle Derin Ven Trombozu (DVT) açısından risk altındadırlar. Pulmoner emboliye yol açarak alıcının hayatını tehlikeye sokabilen bir durumdur. Muhtemel nedenler olarak peroperatif dehidratasyon, pelvik diseksiyon, hareketsizlik, endotelyal hasar ve vasküler anastomoz öncesinde iliak venlerin klemplenmesi sayılabilir. DVT'nin engellenmesinde kompresyon çorapları ve erken hareket önemli bir rol oynamaktadır. Doppler USG özellikle proksimal DVT'ler için kullanılabilirken, sensitivitesi ve spesifitesi distal DVT!ler için düşüktür. Tedavisinde antikoagülanlar kullanılmaktadır. Heparin-Warfarin birlikte başlanabilir ve ortalama 5 gün sonra INR'nin terapötik değeri olan 2.0-3.0 aralığına ulaşmasıyla heparin kesilebilir. Heparinin yol açtığı trombositopeniye karşı, trombosit değerleri de yakından takip edilmelidir. Antikoagülan tedaviye 3 ay devam edilmesi gerekmektedir. Antikoagülan alamayacak hastalara vena cava inferior filtreleri takılabilir.

3.3 RENAL VEN TROMBOZU

Akut rejeksiyon, hiperkoagüle durum, venöz anastomozdaki stenoz, hipotansiyon ve

renal vende kinkleşme etiyolojik faktörlerdendir. İntraoperatif olarak gelişirse greft şiş ve siyonotik olarak gözlenir, renal vende pıhtı palpe edilebilir. Geç dönem Renal Ven Trombozu (RVT) teşhisinde, doppler USG kullanılarak greftteki azalmış kan akımı gözlenebilir. Trombolitik terapi bir ölçüde faydalı olsa da acil olarak trombektomi ve reanastomoz gerekmektedir. Tüm girişimlere rağmen greft kaybı oranı oldukça yüksektir.

GEÇ DÖNEM KOMPLİKASYONLARI

1. LENFOSEL

Lenfosel, greftin renal hilumundaki ve iliak damarların etrafındaki lenfatik kaçaklardan kaynaklanan lenf sıvısı birikimdir. Sıklıkla küçük ve asemptomatik iken; nadiren büyük hacimli olurlar ve venöz kompresyon, üreteral obstrüksiyon ve ağrıya yol açarlar. Lenfatiklerin dikkatlice bağlanması, pelvik diseksiyonun azaltılması ve erken dönemde sirolimusun verilmemesi ile bu risk azaltılabilmektedir. Yine erken dönemde dren konulması ile lenfosel engellenebilir.

Lenfosel teşhisinde USG ve gereklilik halinde BT kullanılabilmektedir. Klinik özellikler ve USG görünümü lenfoseli, ürinoma veya hematomdan ayırt edebilir. Steril iğne aspirasyonu ile elde edilen sıvının berrak, protein içeriğinin yüksek, kreatinin değerinin serum ile yakın olması ile teşhis kesinleştirilir.

Tedavi kararını verdiren en önemli etmen üreteral obstrüksiyon varlığıdır. Küçük, asemptomatik olan lenfoseller için tedaviye ihtiyaç duyulmazken, büyük hacimli ve üreteral obstrüksiyon yapanların drenajı gerekmektedir. Üreteri obstrükte eden ve enfekte lenfoseller, kapalı sistemi olan perkütan drenaj ile boşaltılabilir. Nadiren de olsa enfekte lenfoselin içinde uzun süre kalmasından dolayı daralan üreterin reimplantasyonuna ihtiyaç duyulabilmektedir. Fibrin glue, tetrasiklin, povidone iodine gibi skleroze edici ajanlar kaviteye verilebilir; ama başarı oranları maalesef sınırlıdır. Bir diğer drenaj yöntemi ise marsupializasyon ile lenfoselin internal olarak peritoneal boşluğa ağızlaştırılmasıdır. Çok nadiren de olsa eksplorasyon esnasında lenfatik kaçak yeri gözlenebilir ve bağlanarak onarılabilir.

2. YARA YERİ ENFEKSİYONU

Günümüzde peroperatif antibiyotiklerin rutin kullanımı, daha düşük doz steroid protokolleri ve nakil hastalarının daha sağlıklı olmaları sonucunda yara yeri enfeksiyonu %1'den daha az gözlenmektedir. Sirolimus alan ve obez olan hastalarda biraz daha sık karşılaşılmaktadır. Ameliyathanedeki sıkı asepsi kuralları, enfeksiyonun önüne geçmedeki en önemli unsurlardandır. Enfeksiyon gelişmesi durumunda sistemik anibiyotik ve drenaj ile tedavi edilebilmektedir.

3. ÜRİNER OBSTRÜKSİYON

Üriner obstrüksiyonun en sık nedenleri kateter tıkanması, pıhtı, üreteral dış bası, üreteral darlık, taşlar ve benign prostat hiperplazisidir. Erken postoperatif dönemde düşük dereceli obstrüksiyonların nedeni genellikle üreter ödemi ve şiddetli diürezdir. Bunlar genellikle kendiliğinden çözü-

lür ve herhangi bir müdahale gerektirmez. Renal fonksiyonda bozulma ve hidronefroz gelişimi obstrüksiyon lehine bulgulardır. Transplante böbreğin sinirsel inervasyonu olmadığı için ağrı olmayabilir. Antegrad perkütan nefrostomi tüpü yerleştirilmesi obstrüksiyonu azaltacağı gibi antegrad nefrostogram çekilmesine olanak sağlayarak tanıya yardımcı olur.

Obstrüksiyon gelişiminden şüphelenildiğinde öncelikli olarak foley kateter tıkanma açısından kontrol edilmelidir. Minor üreteral obstrüksiyonlar proksimal diversiyon ve stent ile çözülebilir. Üreteral darlık segmenti 2 cm'den kısa ise lazer kesi, soğuk kesi, balon dilasyon ve stent gibi yöntemlerle endoskopik tedavi denenebilir. Üreteral darlık 2 cm'den uzun ise eksizyon ve reanastomoz gereklidir. Transplante üreterin uzunluğunun yeterli olmadığı durumlarda ipsilateral nativ üreter kullanılarak üreteropiyelostomi veya sistopiyelostomi uygulanabilir. Lenfosel, ürinom ve hematom kaynaklı üreteral dış basılar eksternal drenajla genellikle başarılı bir şekilde tedavi edilir.

4. İDRAR KAÇAĞI

Allogreft üreterin kanlanması sadece renal arter aracılığıyla olmaktadır. Distal üreterde meydana gelebilecek iskemi idrar ekstravazasyonuna neden olabilir. Bu nedenle distal üreterin kanlanmasından emin olmak için transplantasyon sırasında tüm arteriyal dallar (özellikle alt pol arterleri) korunmalıdır. Donör nefrektomi sırasında üreter mümkün olduğunca distalden çıkarılmalı ve periüreteral doku korunmalıdır. Diğer bir yaklaşım olarak da allogreft üreterin boyunun uzun olması sağlanarak (anastomoz gerginliği azalır), distal üreterin kanlanmasına yardımcı olunabilir. Stent kullanılan Lich-Gregoir yönteminin idrar kaçağının en az olduğu anastomoz yöntemi olduğu bilinmektedir. Obstrüksiyon durumlarında idrar kaçağı renal pelvisten ve kaliksler-den de meydana gelebilir. Kaçak genellikle nakil sonrası ilk birkaç günde görülse de gecikmiş greft fonksiyonu olan hastalarda post-transplantasyon diürezi başladıktan sonra da görülebilir. Klinik genellikle yara drenajı, idrar çıkışının azalması ve allogreft üzerinde ciddi ağrı şeklindedir. Ayrıca kaçak abdominal ve skrotal ağrıya neden olabilir. Erken postoperatif dönemde allogreft üzerinde ağrı olması kaçak ihtimalini akla getirmelidir. Tanı dren veya yara yerinden akan sıvı ile plasma kreatinin seviyelerinin karşılaştırılması ile koyulur. Tanıyı kesinleştirmek için anterograd piyelografi, sistografi ve nükleer tıp taramaları kullanılabilir.

İdrar kaçağından şüphe ediliyorsa, intravezikal basıncın azaltılması için bir foley kateter hemen yerleştirilmelidir. Kateter yerleştirilmesi idrar kaçağını azaltabilir ya da tamamen ortadan kaldırabilir. Perkütan antegrad nefrostomi uygulaması tanıda kullanılabileceği gibi idrar akımının kontrol edilmesi suretiyle tedavide de kullanılabilir. Bazı idrar kaçakları eksternal drenaj ve üreteral stent ile tedavi edilebilir. Ancak kaçak üreteral nekroza bağlı ise perkütan tedaviler işe yaramayacaktır. Bu nedenle kaçak meydana geldiğinde genellikle erken cerrahi eksplorasyon ve tamir genellikle gerekmektedir.

Cerrahi tedavinin şekli kaçağın yerine ve dokunun canlılığına göre değişmektedir. Basit anastomoz kaçaklarında distal üreter

rezeksiyonu ve reanastamoz en kolay çözüm yöntemidir. Üreter canlılığının iyi olmadığı durumlarda ipsilateral nativ üreter kullanılarak üreteropiyelostomi yapılması iyi bir seçenektir. Sistopiyelostomi de nekrotik üreter yerine tercih edilebilecek yöntemlerden birisidir.

5. GASTROİNTESTİNAL KOMPLİKASYONLAR

Gastrointestinal komplikasyonlar nakil takibi sırasında karşılaşılan olumsuzluklar içerisinde en sık görülen durumlardandır. Neden sıklıkla kullanılan immünosüpresif ilaçların etkileri, gelişen enfeksiyonlar veya cerrahi sırasında gelişen bağırsak yaralanmalarıdır. Peptik ülser riskini arttıran mikofenolat ve steroid gibi ilaçların kullanımına bağlı diare, dispepsi ve abdominal ağrı gelişir. Gastrointestinal komplikasyonların yönetilmesinde en önemli noktalardan biri, üremik hastalara sodyum polisitiren sülfat (kayekselat) - sorbitol lavman uygulanmamalıdır ki; bu durum kolon nekrozuna yol açabilir. Sodyum fosfat (Fleet) lavman gibi yüksek fosfat içerikli maddeleri renal fonksiyonu yetersiz hastalara uygulamaktan kaçınmak gerekir.

Kolonik psödo-obstrüksiyon (Ogilvie Sendromu) görülme sıklığı böbrek nakil hastalarında artmıştır. Kolon genişleyerek, duvar dayanıklılığı azalır. Kortikosteroid türevi immünosüpresif alan hastalarda bu durum daha da şiddetlidir ve intestinal lenfatiklerin atrofisi ve bağırsak duvarının daha da incelmesiyle perforasyon gelişme riskinde artış söz konusudur. Ogilvie Sendromuyla karşılaşıldığında (obstrüksiyon olmaksızın pankolonik dilatasyon ≥10 cm), hastanın oral alımı kesilmeli, opiyat türevleri kullanılmamalı, steroid dozu azaltılmalıdır. Renal allogreft iyi çalışıyorsa, neostigmin kullanılmasının etkin olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Ancak renal yetmezlik durumunda neostigmin kontrendikedir. 24 ile 48 saat süre boyunca konservatif tedaviden yanıt alınamayan hastalarda, rektal tüp veya kolonoskopi ile kolonun dekompresyonunun sağlanması gereklidir. Peritonit bulguları veya klinik bozulma gelişen hastalarda perforasyonun getirebileceği olumsuz sonuçların önlenmesi için acil laparotomi endikasyonu vardır.

ALLOGREFT NEFREKTOMİ

ENDİKASYONLAR

Rejeksiyon nedenli veya cerrahi tekniklere bağlı olarak yetmezlik gelişen böbrek alınmalıdır. Akut greft kaybı transplantasyondan sonraki 1 yıl içerisinde görülür ve çoğunda nefrektomi gereklidir. Allogreft nefrektomi endikasyonları tipik olarak immunsupresyonun ortadan kalkmasıyla oluşan semptom ve bulgulardır, ancak bu semptom ve bulguların görülmesi haftalar veya aylar sonrasına kadar uzayabilir. Bu semptom ve bulgular şu şekildedir: halsizlik gibi konstitüsyonel semptomlar, subfebril ateş, karın ağrısı, greft bölgesinde hassasiyet, hematüri ve iştahsızlık. Kısa süreli steroid replasmanı ile bu semptomları azaltmak ve hatta nefrektomiden kaçınmak mümkün olabilir. Nefrektomiden kaçınmayı tercih etmek önemlidir; çünkü bu yöntem ile daha sonra yapılabilecek retransplantasyonda ciddi morbidite ve allosensitizasyonla karşılaşılması mümkündür. Kronik rejeksiyon ise transplantasyondan

sonraki 1 yıldan sonra görülür ve nefrektomi gerekmeyebilir. Bu greft, vücutta atrofiye gider ve fibrotik doku olarak kalır.

Rejekte olan greftin çıkarılması; inflamatuar cevap ve vücutta yeni skar oluşturulması gibi nedenlerden dolayı transplantasyonun kendisiyle kıyaslandığında, artmış perioperatif morbidite oluşturabilir. Bu nedenle bu yöntem yeterli tecrübesi olan merkezlerde gerçekleştirilmelidir. Genellikle eski insizyon hattından girilir. Böbreğin ön yüzüne yapışmış olan periton tabakasına dikkat edilmelidir. Eğer nefrektomi transplantasyondan sonra yakın bir dönemde yapılmışsa, greft çevre dokulara çok yapışmayacağından bütünüyle çıkarılması daha mümkündür. Ancak rekürren rejeksiyon olmuşsa, böbrek çevre dokulara genellikle yapışık olacağından subkapsüler nefrektomi yapmak gerekebilir. Alıcıda donör böbreğe ait damarların bir kısmını bırakmak, damarların bağlanması sırasında kanama kontrolü sağlanması açısından oldukça güvenilirdir.

Kanama kontrolü konusunda çok titiz olunmalıdır. Nefrektomi sonrasında her zaman ölü boşluklar olacağından, buraların postoperatif dönemde kanla dolması abse oluşumuna zemin hazırlayacaktır. Bu durumdan kaçınmak için loja dren konulabilir ancak yeterli drenaj sağlanamayabileceği ve kateter ilişkili enfeksiyon gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Kalan kapsül dokusuna ait canlı bölgelerin koter ile yakılması önerilir.

KOMPLİKASYONLAR

Tüm bunlara rağmen literatürde allogreft nefrektomiyle ilişkili morbiditenin yüksek olduğuna dair veriler bulunmaktadır. Olası komplikasyonlar; cerrahi sırasında iliak arter ve/veya vende yaralanma sonucu gelişen kanama, çevre dokularda yapışıklıklara bağlı barsak gibi organ veya doku yaralanmaları, enfeksiyon ve lenfosel olarak sayılabilir. Donör böbreğe ait bırakılan damar segmenti uzun dönemde komplikasyon yaratmamakta ancak gelişen sekonder enfeksiyonlara bağlı olarak bu damar segmentlerinde rüptür olabilir. Yine aynı şekilde donör böbreğe ait üreter segmenti postoperatif dönemde gross hematüri nedeni olabilir. Ancak bu hematüri genellikle hastanın kliniğini bozacak düzeyde olmaz ve re-operasyon ihtiyacı doğurmaz.

KAYNAKLAR

1. Ngo AT, Markar SR, De Lijster MS, Duncan N, Taube D, Hamady MS. A Systematic Review of Outcomes Following Percutaneous Transluminal Angioplasty and Stenting in the Treatment of Transplant Renal Artery Stenosis. Cardiovasc Intervent Radiol. 2015; 38(6): 1573-88.
2. Rouvière O, Berger P, Béziat C, et al. Acute thrombosis of renal transplant artery: graft salvage by means of intra-arterial fibrinolysis. Transplantation. 2002; 73(3): 403-9.
3. Danovitch GM. Handbook of Kidney Transplantation Sixth Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017. p. 247-254
4. Kathuria P, Sakhuja V, Gupta KL,et al. Gastrointestinal complications after renal transplantation. 10 Year data from a North Indian Transplant Center. ASAIO J. 1995 ; 41(3): M698-703.
5. Gómez-Dos-Santos V, Lorca-Álvaro J, Hevia-Palacios V,et al. The Failing Kidney Transplant Allograft. Transplant Nephrectomy: Current State-of-the-Art. Curr Urol Rep. 2020; 21(1): 4.

KISIM 11

ÜROLOJİK ENFEKSİYONLAR

Üriner Sistemin Nonspesifik Enfeksiyonları

Öner ODABAŞ, Serkan DOĞAN

101 Bölüm

1. TANIMLAMALAR VE TERMİNOLOJİ

Ürogenital sistem enfeksiyonları, asemptomatik bakteriüriden ürosepsise kadar çok geniş bir spektrumdaki patolojilerin bütününü ifade eder. Klinik ve patolojik olarak sebep, seyir ve tedavi açısından farklı tablolar söz konusudur.

Üriner Sistem Enfeksiyonu: Pyüri ve/veya bakteriüri ile karakterize, üroepitelyumun bakteriyel tutulumuna bağlı gelişen enflamatuar cevaptır.

Bakteriüri: İdrarda bakteri bulunması durumudur. Asemptomatik ya da semptomatik olabilir. Kontaminasyon şüphesi yoksa varlığı kolonizasyon ve enfeksiyonun kesin göstergesidir.

Anlamlı Bakteriüri: Gerçek bir enfeksiyonla kontaminasyon sonucu gelişen bakteriüriyi ayırmak için kullanılan bir terimdir. Orta akım idrarda 10^5 koloni/ml oluşumu veya daha fazla bakteriyi tanımlar. Ayrıca 2021 EAU kılavuzuna göre kadınlarda orta akım idrarda komplike olmayan sistitlerde 10^3 koloni/ml, komplike olmayan pyelonefritte 10^4 koloni/ml, komplike pyelonefritte 10^5 koloni/ml, kataterden alınan idrarda 10^4 koloni/ml ve erkeklerde 10^4 koloni/ml görülmesi anlamlı kabul edilmektedir. Ayrıca suprapubik aspirasyonda da bakteri görülmesi anlamlı kabul edilmektedir.

Asemptomatik Bakteriüri: Semptomu olmayan kişilerde saptanan $>10^5$ CFU/ml bakteriüridir.

Piyüri: İdrarda lökosit bulunması durumudur. Genelde bakteriüriye eşlik eder ve üroepitelyumun enflamatuar yanıtının sonucudur. Bakteriüri görülmeden piyüri görülmesine steril pyüri denir ve genellikle tüberküloz, ürolitiazis ve malignansi varlığında rastlanır. Piyüri olmadan görülen bakteriüri ise genelde kontaminasyon sonucu gelişir.

Komplike Olmayan Üriner Enfeksiyon: Ürogenital sistemde anatomik ve fonksiyo-

nel bir anomali bulunmayan hastalarda gelişen üriner enfeksiyonlardır.

Komplike Üriner Enfeksiyon: Yapısal ve fonksiyonel olarak bakterinin bulaşma ve kolonizasyon riskini artıran ve/veya tedavi direncini artıran anomali varlığında gelişen üriner enfeksiyonlardır.

Ürosepsis: Üriner sistem kaynaklı sistemik bakteriyemi sonucu gelişen klinik durumdur.

Reenfeksiyon: İlk enfeksiyon tedavi edildikten sonra, farklı bir ajanla gelişen enfeksiyondur.

Relaps (Rekürrens): Tedavi sonrası, tekrar aynı patojenle kısa süre içinde tekrer enfekte olunması durumudur. Genelde bu süre 2 haftayı geçmez. Bazen tedavi süresinin uzaması şeklinde de görülür.

Tedavi Edilmemiş Enfeksiyon: Uygunsuz antibiyotikle, yetersiz doz ve yetersiz süre tedavi edilmiş enfeksiyonları tanımlar.

Bakteriyel Devamlılık (Persistans): Rekürren enfeksiyonlara sebebiyet veren üriner sisteme yerleşmiş bakteriyel patojenleri tanımlar.

Profilaktik Antibiyotik Tedavisi: Enfeksiyonun ve özellikle re-enfeksiyonun gelişimini önlemek için kullanılan tedavidir. Ayrıca cerrahi öncesi de gerekli durumlarda uygulanır.

Süpresif Antibiyotik Tedavisi: Eradike edilemeyen bakteriyel devamlılık halinde enfeksiyon kaynağının genişlemesini engellemek amacıyla uygulanan tedavidir.

Nazokomiyal/Hastane İlişkili Enfeksiyon: Hospitalize edilmiş hastalarda görülen enfeksiyonlardır.

2.EPİDEMİYOLOJİ

En sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardan olan üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), yaşamın ilk 3 ayı hariç kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Reprodüktif çağdaki kadınlarda erkeklere oranla 40 kata kadar artmış olan ÜSE sıklığı, 65 yaş üstünde 1.5 kata kadar düşmektedir (Tablo 1).

65 yaş üstü ve 1 yaş altı hastalar morbidite ve mortalite açısından en riskli grubu oluşturmaktadırlar. 2005 yılına ait Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verileri incelendiğinde, yaşam boyu ÜSE insidansı erkeklerde 100.000'de 14.000 iken kadınlarda 100.000'de

Tablo 1. Yaş ve Cinsiyete göre ÜSE epidemiyolojisi (İnsidans %)

Yaş	Kadın	Erkek	Risk Faktörleri
<1	0.7	2.7	Prepisyum, GU anomali
1-5	4.5	0.5	Anatomik GU anomali
6-15	4.5	0.5	Fonsiyonel GU anomali
16-35	20	0.5	Cinsel yaşam ve diyafram kullanma
36-65	35	20	Cerrahi, Prostat obst., Kataterizasyon
>65	40	35	İnkontinans, Kataterizasyon, Prostat obst.

Smith Genel Üroloji 17.Baskı

53.000 olarak saptanmıştır. Yine ABD verileri incelendiğinde yıllık ÜSE nedeniyle sağlık kurumlarına başvuran hasta sayısı 8 milyon civarındadır. Ülkemizde ise veriler yeteri kadar düzgün tutulmamakla birlikte Sağlık Bakanlığı istatistikleri incelendiğinde hospitalize edilen hastaların %8.8'inin ÜSE nedeniyle tedavi altına alınmış olduğu saptanmıştır.

Toplumda asemptomatik bakteriüri prevalansı, yaklaşık %3.5 olmakla birlikte yaşla sıklığı artmaktadır. 65 yaş üstü kadınlarda bu oran %20'lerin üzerine çıkmaktayken erkeklerde de %10'u bulmaktadır.

3. ETİYOLOJİ

ÜSE etyolojisinde yer alan bakteriler genel olarak aerobik ve fakültatif anaerobik gram (-) basillerdir. Gastrointestinal sistem kökenlidirler. En sık rastlanan üropatojen Enterobactericeae ve Enterococcus türlerinin yer aldığı kolonik flora üyeleridir. Escherischia Coli non-komplike ÜSE'lerin %85'inin sebebidir. Proteus, Klebsiella, Enterokok diğer sık görülen patojenlerdir. Hastane kaynaklı nazokomiyal enfeksiyonlarda ise yine en sık sebep yaklaşık %50 oranla E.Coli olmakla beraber Pseudomonas Aeruginosa, Klebsiella, Citrobacter, Serratia, Providencia, Stafilococcus Aureus sıklığı artmıştır. Staf. Aureus enfeksiyonları genelde hematojen yayılımla oluşurken, Grup B hemolitik streptokoklar diabetik hastalarda ve gebelerde ÜSE'ye sık sebep olmaktadır. Staf. Epidermidis sıklıkla kataterize hastalarda, Staf. Saprophyticus ise genç kadınlarda ÜSE sebebidir.

Ayrıca Funguslar (en sık candida, çok daha az aspergillus), Adenoviruslar, Mycoplasmalar, Ureoplasma Urealyticum, Gardnerella Vaginalis ve Neisseria Gonorea de ÜSE'ye yol açan patojenlerdir.

4.PATOGENEZ

Üropatojenlerin üriner sistemi enfekte etmesi mikroorganizmaların virülans faktörleri, inokülasyonu ve konak savunma sisteminin etkileşimleri sonucu ortaya çıkar. Bu bileşenler ayrıca enfeksiyonun şiddetini ve oluşturacağı hasarını da belirler. Üropatojenler asendan, hematojen, lenfatik ve direk temas yoluyla yayılır.

4.1. Yayılım

4.1.1.Asendan Yol

Üriner sistem enfeksiyonlarına en sık sebebiyet veren bulaş yoludur. Bakteriler normalde üretrada bulunabilmekle birlikte üretrovezikal bileşkenin proksimali sterildir. Üretradan mesane ve daha proksimaline ilerleyerek enfeksiyonlara sebebiyet verirler.

ÜSE insidansının cinsiyet ve yaşa göre farklılık göstermesindeki etkenlerden biri de bu yolun anatomik ve fizyolojik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Kadınlarda üretra kısalığı, periüretral kolonizasyon sebebiyle seksüel aktif çağda ÜSE sıklığı asendan yol aracılığı ile artmıştır.

Postmenopozal dönemde, östrojen eksikliği nedeniyle değişen vajen florası sonucu koruyucu özelliği bulunan laktobasillerin yerine geçen koliform bakteriler nedeniyle ÜSE sıklığı artmaktadır.

Pyelonefrit tablosunda bakterilerin retrograd yolla mesane, üreter ve renal pelvis yolunu izleyerek böbreğe ulaştığı ve renal papillalardaki toplayıcı kanallar vasıtasıyla parankime ilerlediği ortaya konmuştur.

Özellikle vezikoüretral reflü varlığında artan intrarenal basınç, enfeksiyon sıklığında artışa yol açmaktadır.

4.1.2. Hematojen Yol

Nadiren hematojen yolla üriner enfeksiyon oluşmaktadır. Özellikle böbrek ve prostatta hematojen yayılım sonrası enfeksiyon görülebilmektedir. Bununla birlikte enfeksiyon görülen hastalar genelde immünsüprese hastalar ya da yenidoğanlardır. Hematojen yolla enfeksiyona en sık sebep olan mikroorganizmalar Staf. Aureus, M. Tuberculosis, Candida spp. ve Salmonella türleridir. Renal parankim, enfeksiyonlar dışında renal ya da perirenal apselere de yol açabilmektedirler.

4.1.3. Lenfatik Yol

Üriner sistem enfeksiyonlarının oluşumunda lenfatik yayılım çok nadir görülmektedir. Bu duruma ait enfeksiyonlar, kolorektal ya da periüretral lenfatikler yoluyla taşınım sonucu görülürler.

4.1.4. Direkt Yayılım

Komşu organlardan kaynaklı bu yol, özellikle retroperitoneal-pelvik abselerde, pelvik inflamatuar hastalıkta, şiddetli barsak hastalıkları ve gastrointestinal fistüllerde görülmektedir.

4.2. Virulans Faktörleri

Normal şartlar altında bakteriler üroepitelyuma tutunup enfeksiyon oluşturamazlar. Üroepitelyuma tutunmak (adherens) için adhezinlere sahip olmaları gerekir. Bu adezin yapıları fimbriyal ya da afimbriyal yapıya sahip olabilir.

Katater ve yabancı cisimlerde artmış enfeksiyonlarda ise, oluşturduğu biyofilm tabakası nedeniyle Staf. Epidermidis özellikle sorumludur.

ÜSE oluşturan E.Coli suşlarının çoğu, ihtiyacı olan demiri sağlamak ve kullanmak için hemolizin üretir. Hemolizin sayesinde polimorfonükleer lökositler, monositler ve fibroblastlar gibi fagositik ve inflamatuar hücrelere toksik etki gösterirler. Eritrositlerden gerekli demiri sağlarlar.

İnvazyon yapabilen bakterilerin kapsüler K antijeni ise, bu mikroorgnizmaları nötrofillerin fagositozundan korur.

Bakteri duvar yapısında bulunan liposakkaritler; bakteri için, serumun bakterisidal aktivitesine karşı koruma sağlar.

4.3. Konak Savunma Mekanizmaları

Enfeksiyonun önlenmesi için obstrükte olmadan atılan idrar ilk önceliktir. Ayrıca idrarın kendi özelliği olarak yüksek osmolalitesi, yüksek üre ve organik asid konsantrasyonu ile düşük pH'sı, bakterisidal etkiye yardımcı olur. İdrarda yer alan glikoprotoinler (Tamm-Horsfall v.b) bakterilerin adezyonunu engellemekte görev alır.

Üroepitelyum normalde bakteriyel invazyona dirençlidir ancak bakteri invazyonu durumunda enflamatuar mediatörler salgılayarak enflamasyonu sınırlar.

Kadınlarda vajenin normal florasında yer alan laktobasiller ÜSE oluşturan patojenlere karşı koruyucudur.

Erkeklerde ise yoğun çinko içerikli prostatik sıvı, bakterilere karşı koruyucu etki yapar.

Mesane mukozasını kaplayan glukozaminoglikan tabaka bakteriyel adherensi önlemektedir.

5. RİSK FAKTÖRLERİ

5.1. Veziko Üretral Reflü (VUR)

Yüksek dereceli VUR olan ve sık ÜSE geçiren çocuklarda, gelişen renal skar sonucu böbrek yetmezliği oluşmaktadır. Enfeksiyon, renal skarın temel sebebi iken, erişkinlerde beraberinde staz yoksa VUR tek başına renal fonksiyon kaybı oluşturmamaktadır.

5.2. Diabetes Mellitus

Diabetik hastalarda asemptomatik bakteriüri ve ÜSE sıklığı artmıştır. Özellikle kadınlarda sıklık artmışken, erkeklerde farklı sonuçlar elde eden çalışmalar mevcuttur. Papiller nekrozlu hastaların 1/2'si, perinefrik apseli hastaların 1/3'ü diabetiktir. Üriner sistem enfeksiyon sıklığının yanı sıra hastalık şiddeti de artmaktadır.

Diabetik hastalarda mesane boşaltımını bozan nörolojik komplikasyonlar ve renal vasküler hasarlar enfeksiyon sıklığından sorumlu tutulurken glukozürinin enfeksiyona yatkınlığı artırdığı halen tartışmalıdır.

5.3. Gebelik

Gebelerde asemptomatik bakteriüri insidansı %7'ye kadar çıkmaktadır. Tedavi edilmeyen gebelerin 1/3'ünde pyelonefrit gelişmektedir. Bu durumdan hormonal değişiklikler, gebeliğe bağlı renal değişiklikler sorumlu tutulmaktadır.

5.4. Ürolitiazis

Üriner sistem taşlarının oluşturduğu obstrüksiyon ve mukoza zedelenmesi ÜSE sıklığını artırmaktadır.

5.5. HIV

HIV pozitif hastalarda ÜSE sıklığı yaklaşık 5 kat artmıştır. Ayrıca rekkürens sıklığı ve tedavi direnci de artmıştır.

5.6. Yaşlılık

Yaşlı kişilerde asemptomatik bakteriüri özellikle kadın cinsiyette %20'ye kadar çıkmaktadır. Hijyen problemleri, nörojenik ve obstrüktif mesane patolojileri ve ek morbiditeler nedeniyle ÜSE sıklığı da artmıştır.

5.7. Obstrüksiyon

Obstrüksiyon sonucu gelişen üriner staz, hem konağın savunma mekanizmalarını bozmakta hem de mikroorganizmaların adezyon ve çoğalmasına katkı sağlamaktadır. Bu şekilde oluşan enfeksiyonların daha ağır seyretmesi sık görülmektedir ve hematojen yayılımla enfeksiyon gelişim riskini de artırmaktadır.

Ayrıca nefrokalsinozis, kronik böbrek yetmezliği, ürolojik girişimler, renal transplantasyon, hiperfosfatemi, fazla miktarda analjezik maruziyeti ve gut gibi durumlarda da ÜSE riski artmıştır.

AUA en son 2013 yılında güncellediği Adult UTI (urinary tract infections) kılavuzunda risk faktörlerini 3 başlık altında toplamış ve geniş bir açıklama yapmamıştır. Bunlar; **a.** idrar akışını azaltan etmenler, **b.** kolonizasyonu kolaylaştıran etmenler ve **c.** mikroorganizmaların çoğalmasına zemin hazırlayan etmenlerdir. EAU 2021 kılavuzunda ise risk faktörleri sınıflamada da bahsedeceğimiz algoritmanın bir parçası olarak tablolaştırılmıştır (Tablo 2.)

Tablo 2. ÜSE'de hastaya ait risk faktörleri

Tür	Risf faktörü kategorisi	Risk faktörü örnekleri
O	Bilinen risk faktörü yok	Sağlıklı premenopozal kadın
R	Rekürren ÜSE risk faktörleri, ciddi risk yok	Cinsel aktivite, kontraseptif cihaz Menopozda hormonal yetersizlik Bazı kan gruplarının sekretuar tipi Kontrol altında diabetes mellitus
E	Ekstraürogenital RF, daha ciddi risk	Hamilelik Erkek cinsiyet Kontrol altında olmayan DM İmmünsupresyon Bağ doku hastalıkları Prematürite, yenidoğan
N	Nefropatik hastalıklar, daha ciddi risk	Böbrek yetmezliği
U	Ürolojik RF, daha ciddi risk , tedavi ile çözülebilen	Üreteral obstrüksiyon Kısa süreli kataterizasyon Asemptomatik bakteriüri Kontrol altında nörojenik mesane Ürolojik cerrahi öyküsü
C	Kalıcı kataterizasyon ve çözülemeyen ürolojik RF	Uzun dönem kataterizasyon Çözülemeyen üriner obstrüksiyon Kontrol altında olmayan nörojenik mesane

EAU guidelines , Adult UTI 2016

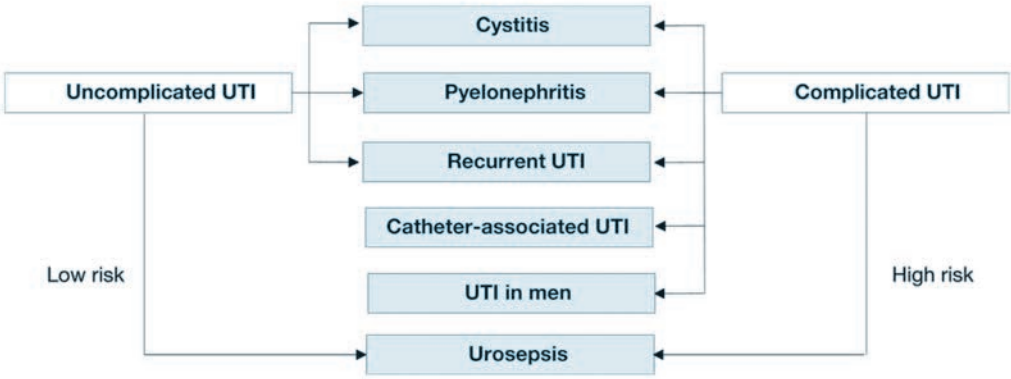
6. SINIFLAMA

ÜSE, değerlendirme ve tedavi protokolü için sınıflandırılmıştır.

En son 2021 yılında güncellenen EAU'nun UI (Urological Infections) kılavuzunda ESIU (EAU Section of Infections in Urology) grubunun oluşturduğu yeni sınıf-

Tablo 3. EAU 2021 ÜSE Sınıflaması

ÜSE SINIFLAMASI	
KOMPLIKE OLMAYAN ÜSE	Akut, sporadik veya tekrarlayan alt (komplike olmayan sistit) ve/veya üst (komplike olmayan piyelonefrit) ÜSE, idrar yolunda bilinen ilgili anatomik ve fonksiyonel anormallikleri veya komorbiditeleri olmayan hamile olmayan kadınlarla sınırlıdır.
KOMPLIKE ÜSE	Komplike olmayan olarak tanımlanmayan tüm ÜSE'ler. Daha dar anlamda, karmaşık bir seyir olasılığı yüksek olan bir hastada ÜSE'ler: yani tüm erkekler, hamile kadınlar, üriner sistemle ilgili anatomik veya fonksiyonel anormallikleri olan hastalar, kalıcı idrar sondası, böbrek hastalıkları ve/veya diğer eşlik eden bağışıklığı baskılayan hastalıklar, örneğin diyabet.
REKÜRREAN ÜSE	Son altı ayda en az üç ÜSE/yıl veya iki ÜSE sıklığı ile komplike olmayan ve/veya komplike ÜSE nüksleri.
KATATER ILIŞKILI ÜSE	Kateterle ilişkili üriner sistem enfeksiyonu üriner sistemi halihazırda kateterize olan veya son 48 saat içinde kateteri olan bir kişide meydana gelen ÜSE'leri ifade eder.
ÜROSEPSIS	Ürosepsis, üriner sistem ve/veya erkek genital organlarından kaynaklanan enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanır.



Resim 1. Komplike ve Komplike olmayan ÜSE sınıflaması

lama belirtilmiştir. Sınıflamanın klinik kararlar, araştıma, kalite ölçümü ve eğitim için önemli olduğu vurgulanmıştır. Enfeksiyonlar ayrıca komplike ve komplike olmayan enfeksiyonlar olarak iki ana başlıkta toplanmıştır (Resim 1.).

7.TANI

7.1. İdrar Analizleri

Üriner sistem enfeksiyonu tanısı, idrar tahlilinde görülen patolojinin idrar kültürü ile doğrulanması sonucu koyulmaktadır. İdrar örnekleri, erkeklerde genelde direkt atılan idrardan alınmakta ise de kadınlarda mümkünse labialar ayrılıp basit bir silme işlemi sonrası orta idrar alınması daha doğru olur. Bebeklerde idrar torbası bağlamak bir seçenekse de, yüksek kontaminasyon oranı nedeniyle suprapubik aspirasyon da göz önüne alınmalıdır. İnvaziv bir yöntem olan suprapubik aspirasyon nadiren nörolojik defisitli erişkin hastalarda da kullanılmaktadır.

7.1.1.Tam İdrar Tahlili

ÜSE araştırmasında ilk basamak tahlildir. İdrar örneğinin santrifüj sonrası sedimentinin mikroskobik incelemesinde her sahada 3 ve daha çok lökosit görülmesi piyüri olarak tanımlanır. AUA kılavuzunda ise enfeksiyon için en az 10 lökosit gerekliliği belirtilmiştir. Burada unutulmaması gereken, daha önce belirttiğimiz steril piyüriye sebep olan patolojilerdir. Ayrıca bakteri yoğunluğu 100.000 koloni/ml'den fazla olduğunda mikroskobik olarak ta saptanabilmektedirler.

Gram negatif bakterilerin çoğu nitratları nitrite indirgediğinden, idrarda nitrit pozitifliği enfeksiyon için oldukça spesifiktir. Ayrıca WBC (White blood cell) yıkım ürünü olan lökosit esteraz varlığı da oldukça değerli bir bulgudur (Tablo 4.).

Tablo 4. İdrar tahlilinin duyarlılık ve özgüllüğü

Testler	Duyarlılık(%)	Özgüllük(%)
Lökosit Esteraz (LE)	83 (67-94)	78 (64-92)
Nitrit (N)	53 (15-82)	98 (90-100)
LE / N	93 (90-100)	72 (58-91)
Lökosit	73 (32-100)	81 (45-98)
Bakteri	81 (16-99)	83 (11-100)

Smith Genel Üoloji 17.Baskı

7.1.2. İdrar Kültürü

Uygun idrar örneği farklı agarlara ekilerek 37^0C'de en az 24 saat inkübe edilerek yapılır. Klinik olarak anlamlı sonuç; hastanın cinsiyeti, toplama yöntemi ve bakterinin tipine göre değişebilir. Suprapubik aspirasyonda tek bir gram (-) bakteri ya da 10^3 koloni gram (+) bakteri anlamlı iken, kataterle alınan idrar örneğinde anlamlı sonuç genelde 10^4 olarak kabul edilir. Normal örneklerde ise erkekte 10^4 anlamlı iken kadınlarda 10^5 koloni bulunmalıdır. Semptomu olmayan kişilerde birden çok bakteri tipinin üremesi kontaminasyon lehine değerlendirilir.

7.2. Lokalizasyona Yönelik Çalışmalar

Enfeksiyonun yerini bilmek, tedavi planlaması ve kliniğin gidişatını öngörme açısından oldukça önemlidir. Mesane bol irigasyon mayisiyle temizlendikten sonra takılacak üreter kataterlerinden alınacak idrar örneği ile enfeksiyonun üst veya alt üriner sistem kaynaklı olduğu, hangi taraftan kaynaklandığı tespit edilebilir.

Klasik olarak kabul gören bir yöntemde, işemenin başında alınan örnek üretradaki enfektif durumu gösterirken, orta akım idrar ise mesane enfeksiyonunu saptayabilir. Prostat masajı sonrası elde edilen idrar ise prostattaki enfeksiyöz durumu saptamada değerlidir.

7.3 Görüntüleme Yöntemleri

Üriner sistem vakalarının çoğunda görüntüleme yöntemine ihtiyaç duyulmaz. Tedavi altında semptomları devam eden ya da artan, komplikasyon bulguları gösteren, kliniğin bozulduğu, atipik bulgularla başvuran, tekrarlayan enfeksiyonları bulunan hastalarda görüntülemeye gerek duyulur. Ayrıca pyelonefrite obstrüksiyonun eşlik ettiğinden şüphelenilen durumlarda, ürolitiazis öyküsü varlığında, renal papiller nekrozu akla getiren durumlarda, genitoüriner cerrahi öyküsü varsa, KBY hastalarında, polikistik böbrek varlığında, tbc öyküsü bulunanlarda, atipik mikroorganizma üremesi varlığı gibi durumlarda görüntüleme yöntemlerine başvurulur.

En sık kullanılan yöntemler, DÜSG (direkt üriner sistem grafisi) ve USG (ultrasonografi)'dir. Gerekli olgularda İVP (intravenöz pyelografi), VCUG (voiding sistoüretrografi), RSUG (retrograd sistoüretrografi), BT (bilgisayarlı tomografi) ve hatta MRG (manyetik rezonans görüntüleme) kullanılabilir. Bunlara hastalıklarda ayrı ayrı değineceğiz.

8. BÖBREĞİN NONSPESİFİK ENFEKSİYONLARI

8.1. Akut Piyelonefrit

Akut piyelonefrit, renal parankim ve pelvisin enflamasyonu olup tanı klinik olarak konulur ve genelde yüksek ateş, lomber hassasiyet ve piyüri şeklinde klasik triadı saptanır.

8.1.1. Etiyoloji

En sık oluşum mekanizması asendan yolla alt üriner sistemden gelişmesidir. Etken olarak gram (-) bakteriler büyük kısmını oluşturur. E.coli yaklaşık %80'inden sorumludur. Ayrıca Klebsiella, Pseudomonas, Serratia, Citrobakter, Proteus, Enterobakter diğer etkenlerdir. Hematojen yolla gelişen %15'lik grubun oluşumundan genelde Streptokoklar ve Staf. aureus sorumludur.

Hastaların immün sistemini etkileyen patolojiler (DM, HIV v.b), VUR, üriner inkontinans, reprodüktif çağda cinsel aktif kadın cinsiyet, aile bireylerinde ÜSE öyküsü ve hastada ÜSE öyküsü piyelonefrit riskini arttırmaktadır.

8.1.2. Semptomlar ve Bulgular

Hastalar genelde yüksek ateş, lomber ağrı ve alt üriner sistem semptomları ile başvurur. Dizüri, sık idrar, urgency ve inkontinans sıklıkla görülür. Hastaların kostovertebral açı hassasiyetleri vardır ve bazen abdominal distansiyon görülebilir.

Laboratuvar bulgularında genelde TİT'de lökositüri, hematüri ve proteinüri de saptanabilir. Tam kan sayımında, özellikle polimorfonükleer hücrelerin oluşturduğu lökositoz saptanır. Ayrıca enfeksiyona bağlı eritrosit sedimentinde artış, CRP (C-reaktif protein) düzeyinde artış görülür. Böbrek fonksiyon testleri genelde normal sınırlardadır. Tedavi öncesi idrar kültürü ve hastanın ateşli döneminde de kan kültürleri alınmalıdır.

8.1.3.Radyolojik Görüntüleme

Akut piyelonefrite eşlik eden üriner obstrüksiyon şüphesi varsa USG oldukça önemlidir. Ayrıca renal parankim ekojenitesi hakkında da bilgi verir. Tanı kesinleştirilemediyse veya hastanın kliniği tedaviye rağmen düzelmiyor ya da bozuluyorsa BT kullanılabilir. Böbrekte ödeme bağlı büyüme, arteriyollere bası nedeniyle kanlanma azalması ve bu bölgelerde kama bulgusu ve renal apseler yüksek doğruluk oranıyla saptanabilir. Radyonükleer incelemeler de kanlanma durumunu iyi gösteren tetkiklerdir. MRG sık kullanılmamakla birlikte enfeksiyona bağlı T2'de intensite artışı tipiktir. EAU kılavuzunda da, MRG ve USG'nin kullanımı özellikle gebelerde fetüse zarar vermediği için önerilmektedir. İVP artık pek uygulanmayan bir yöntem olmakla beraber hem fonksiyon hem de anatomi hakkında bilgi verebilir.

8.1.4.Ayırıcı Tanı

Hastaların bir kısmında abdominal distansiyon ve yaygın hassasiyet nedeniyle akut batın tablosunu bile taklit edebilen akut piyelonefritin ayırıcı tanısında pek çok hastalık göz önüne alınmalıdır. Akut pankreatit, akut apandisit, divertikülit, akut kolesistit gibi abdominal patolojilerin yanında bazal pnömoni gibi akciğer problemleri ve kadınlarda pelvik inflamatuar hastalıklar ayırıcı tanıda yer almaktadır.

8.1.5. Tedavi

Akut piyelonefritte tedavi kliniğe göre uygulanır. Akut piyelonefrite bağlı ürosepsis oranlarının yüksekliği nedeniyle hastaların yaklaşık %20-30'u hospitalize edilmektedir. Hastalara antibiyotik tedavisinin yanında oral/iv hidrasyon uygulanmalıdır.

Akut komplike olmayan hafif ve orta dereceli piyelonefritte 10-14 gün oral florokinolon tedavisi genelde yeterlidir. Dünya genelinde florokinolonlara karşı direncin artması önemli bir sorundur ayrıca gebelikte kontrendikedir. Çoğu sağlık kuruluşunda florokinolon yerine trimetoprim-kotrimaksazol kullanılmaktaysa da mikrobiyolojik olarak duyarlılık testi sonucu sensitivitesi saptanarak kullanılması önerilmektedir. Üçüncü kuşak oral sefalosporinler alternatif olabilmektedirler. Mikrobiyolojik açıdan eşdeğer değillerse de klinik açıdan aynı sonuçlara sahiptirler. Florokinolona dirençli ve ESBL üreten E. coli (>% 10) oranlarının yüksek olduğu toplumlarda, duyarlılık testiyle oral ilaçların da kullanılabileceği gösterilene kadar, aminoglikozid veya karbapenemin ilk ampirik tedavisi düşünülmelidir. Kültürde gram (+) bir ajan üremesi durumunda genelde amoksisilin-klavulonik asit verilir.

Parenteral tedaviler için genelde 1 hafta uygun süre iken oral tedavilerde bu süre daha önce belirttiğimiz gibi 2 hafta civarıdır.

8.2. Kronik Piyelonefrit

Böbrekte skar dokusu oluşumu, atrofi ve kronik böbrek yetmezliğine neden olan tekrarlayan enfeksiyonlar kronik piyelonefrit olarak tanımlanır. Tanı radyolojik ve esas olarak da patolojik yöntemle konulur.

8.2.1.Etiyoloji

En sık sebebi, herhangi bir sebeple sık tekrarlayan akut pyelonefritlerdir. Bu nedenle etiyolojisi akut piyelonefritle aynı olmakla birlikte; etyolojisinde genellikle DM, ürolitiazis, obstrüksiyon, VUR gibi predispozan faktörler bulunur.

8.2.2.Semptomlar ve Bulgular

Kronik piyelonefritli hastalar genelde asemptomatiktir. Komplikasyonlara bağlı gelişen semptomlar nedeniyle başvururlar ve araştırma sırasında insidental olarak saptanırlar. Bu bulgular böbrek yetmezliği, hipertansiyon, poliüri, halsizlik, anemi, görme bozuklukları ve başağrısı gibi komplikasyon kaynaklıdır. Nadiren enfeksiyon atakları ile prezente olurlar.

İdrar tahlillerinde lökositüri ve proteinüri görülebilmekle birlikte, genellikle normale yakın idrar örnekleri bulunur. Kültürde, aktif enfeksiyon dönemlerinde üreme saptanır. Genelde renal kortikal ve medüller defekte bağlı olarak su ve sodyum kaybı yaşanır. Ayrıca kreatinin klirensi azalmış, kan kreatinin düzeyi artmış bulunur. Kandaki kreatinin düzeyinin yüksekliği hastalığın şiddetiyle orantılıdır.

8.2.3. Radyolojik Görüntüleme

USG'de böbrekte küçülme, kaliksiyel yapılarda lokal genişleme ve küntleşme gibi deformasyonlar ve böbreğin etkilenen bölgelerinde ekojenite artışı saptanır.

İVP'de etkilenen böbrek küçük görülür. Kaliksiyel deformiteler ve skar bölgelerinde kortikal incelmeler saptanır. Etkilenen böbreğin konsantrasyonu azalmış, eskresyonu uzamış olarak görülür.

BT'de yine böbreğin boyutlarındaki azalma, kalikslerdeki bozulmalar ve skar alanları saptanır.

Böbrek dokusundaki skarı en iyi gösterecek tetkik ise radyonükleer inceleme olan DMSA (Dimerkapto Süksinik Asit) Sintigrafisi'dir.

8.2.4. Ayırıcı Tanı

Kronik pyelonefrit nadiren analjezik nefropatisi, üriner tüberküloz, böbrek kitleleri ile karışabilir. Bu durumda BT, en değerli ayırıcı tanı yöntemidir.

8.2.5. Tedavi

Kronik pyelonefritin standart bir tedavi şeması yoktur. Hastalığın oluşturduğu komplikasyonlar ve hastalığa zemin hazırlayan faktörlerin medikal ve cerrahi tedavisi şeklindedir.

Akut ve/veya tekrarlayan bir enfeksiyon hali varsa antibiyotik tedavisi, obstrüksiyona yol açan anatomik veya fonksiyonel patolojilerin cerrahi tedavisi, özellikle çocuklarda VUR varlığında profilaktik antibiyotik tedavisi, daha nadiren de kontrol altına alınamayan hipertansiyon ve atrofik taşlı böbrek varlığında nefrektomi, tedaviler arasındadır.

8.3. Ksantogranülomatöz Piyelonefrit

Kronik bakteriyel enfeksiyonlar sonucu böbrekte lokal ya da yaygın süpüratif ve granülomatöz enflamasyonla karakterize hastalıktır. Böbrekler genelde hidronefrotik ve obstrüktif yapıdadır.

8.3.1.Etiyoloji

Genelde obstrüksiyona sekonder sık ÜSE sonrası görülür. En sık etkenler E.Coli ve Proteus'tur. Ayrıca daha nadir olarak Klebsiella, Staf.Aureus, Pseudomonas ve Enterobakterler de etiyolojide bulunur. Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 3-4 kat fazla görülür. Etiyolojide mikroorganizmanın kesin tanısı aslında etkilenen renal dokunun kültürüyle konulabilir. Diyabetik, immün sistem baskısı olan ve obez hastalarda sıklığı artmıştır.

8.3.2. Semptomlar ve Bulgular

Hastalar ateş, yan ağrısı ve daha nadiren eşlik eden alt üriner sistem belirtileriyle başvurur. Genelde muayenede parankim hasarına sekonder gelişen psödotümör yapısı ele gelir. İdrar tahlilinde piyüri ve proteinüri genelde görülebilir. Kültürde üreme %50-70 civarında saptanır. Hastaların böbrek fonksiyon testleri nadiren yüksek olurken, yaklaşık %50'sinde karaciğer fonksiyon testleri bozuktur.

Köpüksü yapıdaki yağ moleküllerini içeren makrofajların oluşturduğu ksantomlar hastalık için tipik olmakla birlikte, lezyonların sert, sarımtırak kitleler halindeki makroskopisi renal hücreli karsinomla karışmaktadır.

8.3.3. Radyolojik Görüntüleme

USG'de genelde böbrek büyük, kitle içerir tarzda asimetrik yapıda, kortikomedüller bileşke ayırımı net yapılamayan halde görülür. BT tanıda en güvenilir radyolojik tetkiktir. Böbrek büyük, dokusu heterojen ve şekli bozuktur. Genelde taş içerir. Lezyonların periferi kontrastlanırken santralleri kontrast tutmaz ve püy içerir. Enlamasyon çevre dokuya yayılmışsa perinefrik yağ dokusu ve gerato kalınlaşır.

MRG'de, BT'ye yakın etkinlikte olmakla birlikte, kullanımı o kadar yaygın değildir.

İVP'de hidronefrotik, büyük böbrek görünümüyle birlikte genelde taş ya da dolma defekti de görülebilir.

8.3.4. Tedavi

Tedavi genel olarak antibiyotik baskısı altında parsiyel ya da total nefrektomidir. Genelde total nefrektomi gerekmekte ise de antibiyotik ve perkütan drenaj tedavisi uygulanmış seçilmiş vakalar bildirilmiştir. Tedavi başarısızlığı kütanöz ya da gastrointestinal fistül gibi sıkıntılı komplikasyonlara yol açtığı için dikkatli olunmalıdır.

8.4. Renal Apse

Böbrek dokusunda likefaksiyon sonrası bu bölgelerde gelişen sekesterasyon sonrası oluşan patolojilerdir. Oldukça yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptirler.

8.4.1. Etiyoloji

Çoğunlukla hematojen yolla yayılan gram (+) ve asendan yolla gelen gram (-) bakteriler oluşturur. DM'si bulunan, iv ilaç bağımlısı olan ve diyaliz tedavisi alan hastalarda sıklığı fazladır. En sık patojen E.Coli ve Proteus'tur. Kortikal apseler daha ziyade hematojen yolla yayılan gram (+) bakterilerden kaynaklanırken, kortikomedüller alandaki apseler asendan yolla gelen gram (-) bakterilerin oluşturduğu patolojilerdir.

8.4.2. Semptomlar ve Bulgular

Hastalar genelde ateş, yan ağrısı, titreme, bulantı-kusma ve dizüri şikayetleriyle başvurur. İdrar tahlilinde piyüri sık olmakla beraber yaklaşık 1/4'ünde normaldir. Ayrıca idrar kültüründe üreme oranı en fazla %30-35 dolaylarındadır. Hemogramda lökositoz genelde saptanır.

Klinik, apsenin büyüklüğü ve herhangi bir yere drene olup olmamasına göre çok fazla değişkenlik gösterebilmektedir.

8.4.3.Radyolojik Görüntüleme

DÜSG'de böbrek gölgesi büyük, psoas kası silik ve değişik tarzda opasiteler bulunabilir.

USG'de genelde düşük dansiteli kistik kitleler şeklinde görülürler.

BT tanıda en faydalı tetkiktir. Böbrek büyümüş ve içinde sıvı dansitesinde duvarı kalın ve çepeçevre kontrast tutan kitleler halinde apseler tanınır.

İVP artık çok kullanılmamakta ve %20 yanlış negatif sonuç vermektedir.

8.4.4. Tedavi

Tedavide ilk seçenek antibiyotik tedavisidir ve geniş spektrumlu olmalıdır. Genellikle 3cm altındaki tek apselerde uygulanan bu tedavi, bunun dışında kalan asıl büyük grup için yeterli değildir. Bu durumda tedaviye perkütan drenajla devam edilmeli ve gelen mayinin kültür sonucuna göre antibiyotik başlanmalıdır. Perkütan drenaj sağlanamıyorsa açık cerrahi drenaj ve antibiyotikli solüsyonla yıkama uygulanabilir. Açık cerrahide renal parankim hasarı lokalize ise parsiyel, yaygın ise total nefrektomi yapmak gerekebilir.

8.5. Perirenal Apse

Perinefrik alanda süpüratif enfeksiyon sonucu pürülan materyal birikmesi durumudur.

8.5.1.Etiyoloji

Perinefrik apseler genelde renal kortikal ve kortikomedüller apselerin perinefrik alana fistülize olması sonucu gelişirler. Bu nedenle renal apselerle aynı olarak etiyolojide hematojen yolla yayılan gram (+) ve asendan yolla yayılan gram (-) bakteriler rol alır.

Ayrıca daha nadir olarak pankreatit, divertikülit, apandisit ve kadınlarda pelvik inflamatuar hastalık da perinefrik apseye yol açabilmektedir.

8.5.2.Semptomlar ve Bulgular

Belirtileri apsenin boyutuna ve yerine göre oldukça değişiklik gösteren perinefrik apselerde; hasta genelde ateş, titreme, yan ağrısı, halsizlik gibi yakınmalarla başvurur. Ayrıca apsenin bulunduğu bölgede kızarıklık, şişlik ve şiddetli hassasiyet de bulunabilir. Apse böbrek parankimi ile gerato fasyası arasında olduğundan idrar tahlili normal olabilir. İdrar kültüründe üreme oranları da çok yüksek değildir. Hemogramda lökositoz, CRP ve sedim yüksekliği genelde mevcuttur.

8.5.3. Radyolojik Görüntüleme

USG'de böbrek çevresinde anekoik yoğun sıvı dansitesi içeren kistik yapı görülür.

BT en iyi tanı yöntemidir. Apsenin yeri, boyutu ve çevreyle olan durumu hakkında çok iyi bilgi verir.

İVP'nin sadece tarihi yeri bulunur. %80'lere varan yalancı negatiflik söz konusudur.

8.5.4. Tedavi

Perinefrik apsede tedavi planı absenin antibiyotik tedavisi altında drenajından oluşmaktadır. Genelde kültürlerde üreme olmadığından geniş spektrumlu bir ampirik tedavi altında perkütan drenaj uygulanır. Eğer perkütan drenaj başarılı olmazsa açık drenaj, parsiyel veya total nefrektomi uygulanabilir. Drenaj mayisinden kültür yapılmalı ve üremeye uygun antibiyotik verilmelidir. Uzun süren drenaj mevcutsa sklerozan ajanlar kullanılabilir. Tekrarlamasına karşı dikkatli takip edilmeli, altta yatan anatomik veya fizyolojik predispozan faktörler de medikal ya da cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Mortalite oranları %20'yi bulmaktadır.

8.6. Amfizematöz Piyelonefrit

Renal veya perirenal dokuda gaz oluşumuyla karakterize nekrotizan bir enfeksiyondur.

8.6.1. Etiyoloji

Hastaların neredeyse %90'ını DM'li kişiler oluşturur. En sık etken E.Coli, Klebsiella Pneumoniae ve Enterobacter Clocoae'dir. Üriner staz ve taş hastalarında da risk artmıştır.

8.6.2. Semptomlar ve Bulgular

Hastalar ateş, yan ağrısı, dizüri, pnömatüri ve bulantı-kusma ile başvururlar. Nadiren böbrek fonksiyon testleri yükselir. İdrar kültüründe üreme sıklıkla görülür.

8.6.3. Radyolojik Görüntüleme

DÜSG'de etkilenen böbreğin konturlarını kaplayan gaz tipiktir

USG'de büyük böbrek ve çevresini ve bazen toplayıcı sistemi dolduran hava saptanabilir.

BT en iyi tanı yöntemidir.

8.6.4. Tedavi

Amfizematöz piyelonefritte tedavide ilk basamak hidrasyon, parenteral antibiyotik ve diyabetik hastada kan şekeri regülasyonudur. Bu tedavilere ek olarak, drenaj iyileşmeyi hem arttırmakta hem de hızlandırmaktadır. Gerekli durumlarda nefrektomi de uygulanabilmektedir. BFT bozukluğu, fazla gaz miktarı, platelet düşüklüğü ve yoğun koleksiyon varlığı gibi kötü prognostik faktörleri bulunan bu hastalıkta mortalite oranları %50'ye kadar çıkmaktadır.

9. MESANENİN NON-SPESİFİK ENFEKSİYONLARI

9.1. Akut Sistit

Mesanenin ve alt üriner sistemin bakteriyel enfeksiyonlarını tanımlar.

9.1.1. Etiyoloji

Yenidoğan dönemi dışında, kadınlarda erkeklerden sık görülür. En sık etken E.Coli olmakla birlikte gram (-) bakteriler etiyolojinin asıl sorumlularıdır. Asendan yolla yayılım sonucu gelişir. Genel olarak, fekal ya da vaginal floranın üretrayı kontamine etmesiyle oluşur. Bakterilerin virülans faktörleri ile konakçının savunma mekanizmalarının durumu enfeksiyon gelişmesinde önemli role sahiptir.

9.1.2. Semptomlar ve Bulgular

Hastalar dizüri, pollaküri, noktüri, urgency, rezidü idrar hissi ve bazen de urge inkontinans gibi iritatif şikayetlerle başvururlar. Ateş, bulantı-kusma, suprapubik ağrı daha nadir görülür. İdrar tahlilinde bakteriüri ve piyüri görülür. Nadiren hematüri de görülebilir. Hemogram ve kan biyokimyası genelde normaldir. İdrar kültürü öncesi ampirik tedavi verilirken kültür sonucundaki antibiyograma göre tedavi güncellenir.

9.1.3. Radyolojik Görüntüleme

Komplike olmamış bir akut bakteriyel sistitte hastalığa özel görüntüleme yoktur.

9.1.4. Tedavi

Kültür sonucunda saptanan antibiyograma göre antibiyotik tedavisi temel yaklaşımdır. Bununla birlikte özellikle kadın hastalarda komplike olmayan sistitte kültür yapılmadan antibiyotik tedavisi de verilebilir. Tek doz fosfomisin bu durumlarda sık kullanılmaktadır. En sık kullanılan antibiyotikler siprofloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol, nitrofurantoindir. Tedavi süresi 5 gündür. Semptomlara yönelik bol sıvı alımı, analjezik, sıcak su torbası-oturma banyosu ve inkontinans varsa antikolinerjikler faydalı olabilmektedir.

9.2. Kronik Sistit

Son bir yıl içinde aynı ya da farklı patojenlerle oluşmasına bakılmaksızın üçten fazla sistit geçirilmesi şeklinde tanımlanabilir.

9.2.1. Etiyoloji

Akut sistit etiyolojisi ile aynıdır. Tekrarlayan enfeksiyonlar aynı ya da farklı mikroorganizmalar ile veya aynı mikroorganizmanın farklı suşlarıyla gerçekleşebilir.

9.2.2. Semptomlar ve Bulgular

Akut enfeksiyon evrelerinde bulgular akut sistitle aynıdır ama farklı olarak aralarda asemptomatik bakteriüri dönemleri vardır. Hematüri ve suprapubik ağrı daha sık görülür. İdrar tahlilinde bakteriüri ve piyüri görülürken kan tahlilleri genel olarak normaldir.

Mesane genelde ödemli, hiperemik ve bazen ülsere görünümdedir. Hastaların tüberküloz sistiti, interstisyel sistit ve radyasyon sistitinden ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

9.2.3. Radylojik Görüntüleme

Akut sistitin aksine kronik sistitte radyolojik görüntüleme gereklidir. USG ile üriner sistem taraması genelde ilk basamaktır. Tekrarlayan enfeksiyonların kaynağı olan bakteriyel rezervuarı bulmak için BT kullanılabilir. Sistoskopi de mesanenin değerlendirilmesi ve kaynak tespiti için çok değerlidir. Kronik enfeksiyonlara yol açabilecek fistüllerin araştırılması da önemlidir.

9.2.4. Tedavi

İdrar kültürü sonucuna göre tedavi uygulanır. Bununla birlikte asıl tedavi enfeksiyonun tekrarlamasına sebep olan kaynağa yönelik olmalıdır. Taş, obstrüksiyon, yabancı cisim gibi sebepler cerrahi olarak ortadan kaldırılmalıdır. Mesane yüzeyinde oluşan lezyonlar rezeke edilebilir. Bakteriyel rekürrens durumunda profilaktik antibiyotik kullanılır.

10. PROSTATIN NONSPESİFİK ENFEKSİYONLARI

Prostatın akut ve kronik enfeksiyonları çok geniş bir patogenez ve semptom varyasyonlarına sahiptir. National Institues of Health (NIH) tarafından yapılan bir sınıflama bu durumu daha anlaşılır kılmaktadır.

10.1. Akut Bakteriyel Prostatit (Kategori-1)

Prostatın, akut ve klinik açıdan belirgin enfeksiyonlu halidir. En sık sebebi asendan yolla ya da mesaneden gelen idrarın prostat kanallarına reflüsü ile üriner enfeksiyona sekonder gelişmesidir. Hastalarda enfeksiyöz parametreler artmıştır ve ateş, titreme, halsizlik, myalji, perine ağrısı gibi semptomlar belirgindir. Spesifik bir radyolojik yöntem tanı için gerekli değildir. Prostat ödemli ve hassastır. Buna bağlı olarak üriner retansiyon gelişebilir. Mümkün olduğu kadar üretral kataterizasyon yerine suprapubik kataterizasyon uygulanmalıdır. Akut prostatitten şüphe duyulan durumlarda rektal tuşe ve prostat masajı septisemiye sebebiyet verebileceğinden önerilmez. Hastalarda kültür sonucuna göre antibiyotik tedavisi esastır. En sık etken E.Coli'dir. Ampirik olarak da, aminoglikozid ve yanında 3.kuşak sefalosporin veya kinolon kullanılabilir. Nadiren tedavi sonrası komplikasyon olarak prostat apseleri görülür, tedavisi antibiyotik ve radyolojik görüntüleme altında drenajdır.

10.2. Kronik Bakteriyel Prostatit (Kategori-2)

Sistemik enfeksiyon semptomları görülmeyen bu hastalıkta, prostatta lokalize rekürren enfeksiyonlara yol açan bakteriyel ajanlar söz konusudur. En sık semptom işeme şikayetleri ve bazen perine ve penis köküne yayılan ağrıdır. Etken patojenler akut prostatitle aynıdır. Komplikasyon düşünülmüyorsa radyolojik tetkiklere gerek yoktur. Tedavide

amaç, prostattaki bakteriler için minimum inhibitör düzeye ulaşılacak şekilde antibiyotik verilmesidir. En sık kullanılan ajan kinolonlar olmakla birlikte trimetoprim de sık kullanılır. Ağrı ve işeme semptomları için sık ejekülasyon, analjezik, prostat masajı gibi çok çeşitli tedaviler önerilmekteyse de hastadan hastaya çok farklı sonuçlar elde edilmekte ve yüksek başarı düzeylerinden söz edilememektedir. Başarı sağlanamayan hastalara uzun dönem trimetoprim profilaksisi önerilmektedir. Cerrahi önerilmemektedir.

10.3. Kronik Pelvik Ağrı Sendromu (Kategori-3)

Sayıca en fazla hastaya sahip prostatit grubudur. Spesifik olarak hastalarda pelvik ağrı bulunması tipiktir. Bu gruptaki hastalarda, idrar kültüründe üreme saptanmaz ama prostat masajı sonrası elde edilen idrar örneğinde piyüri bulunup bulunmamasına göre, hastalar inflamatuar ve non-inflamatuar olarak iki grupta sınıflandırılırlar.

a) İnflamatuar KPAS; >10/hpf lökosit saptanan hastalarda, antibiyotiğe cevap daha iyi
b) Non-inflamatuar KPAS; daha fazla hasta bu grupta, semptomlar daha yoğundur.

Kronik pelvik ağrı sendromlu hastalarda; peniste, pelviste, inguinal bölgede, skrotumda ağrı, iritatif işeme şikayetleri gibi çok değişik semptomlar görülebilmektedir. Antibiyotik tedavisi bir grup hastada şikayetlerin azalmasına yol açmaktadır. Aynı şekilde alfa-blöker ve non-steroidal anti-inflamatuar tedavilerle semptomları azalan bir grup hasta mevcuttur. Bunun yanında antidepresan, periferik nöropati ilaçları gibi değişik medikasyonlar da denenmektedir. Tüm bu tedavilere rağmen başarı oranı düşüktür.

10.4. Asemptomatik Prostatit (Kategori-4)

Prostatik masaj sonrası idrarda ya da semende belirgin lökositüri saptanmasına rağmen semptom bulunmaması halidir. Sık görülen bu hastalıkta bir girişim planlanmıyorsa tedavi endikasyonu yoktur.

11. SKROTAL NONSPESİFİK ENFEKSİYONLAR

11.1. Akut Epididimit

Epididimin akut inflamasyonudur. Enfeksiyöz ya da non-enfeksiyöz olabilir. Enfeksiyöz etkenler daha sık bakteriyel olmakla birlikte viral, fungal ve parazitik olabilirken non-enfeksiyöz etkenler idiopatik, travmatik, otoimmün durumlardır.

Akut epididimitte, ağrı ve şişlik tipiktir. Epididimdeki şişlik testise de yayılabilir. Spermatik kord kalınlaşmış ve hassastır.

Enfeksiyonun kaynağı genelde üretra, mesane ve daha nadiren prostat enfeksiyonlarıdır. En sık görülen patojenler Chlamidya trachomatis ve Neisseria gonorrheae'dir.

Hastalıkta tanıya ulaşmak için radyolojik görüntüleme gerekli olmamakla birlikte torsiyon ve kitle şüphesi varsa doppler USG ve USG yardımcı olacaktır.

Enfeksiyöz epididimit düşünülüyorsa idrar tahlili ve kültürü yardımcı olacaktır.

Tedavide analjezik, anti-inflamatuar tedaviye ek olarak enfeksiyöz durumlarda antibiyotik tedavisi gereklidir. Antibiyotik olarak tek doz seftriakson ve 21 gün doksisiklin

ya da tetrasiklin kullanılırken gonokok üretriti de düşünülüyorsa yerine 21 gün kinolon da verilebilir. Komplikasyon olarak kanalların obstrüksiyonuna bağlı gelişen infertilite nedeniyle tedaviler dikkatle planlanmalıdır.

11.2. Akut Orşit

Testisin enfeksiyona bağlı akut inflamasyonudur. Enfeksiyöz ya da non-enfeksiyöz olabilir. Testiste aniden oluşan ağrı ve şişlikle prezente olurlar. En sık sebebi kabakulak orşitidir. Etiyolojide, izole orşit için en sık neden virüslerken, idrar yolu enfeksiyonları ya da epididimite sekonder orşitler genelde bakteriyel kaynaklıdır. Daha nadiren fungal ve parazitik gibi nadir enfeksiyöz nedenler, travmatik, idiopatik ve otoimmün orşit gibi non-enfeksiyöz nedenlerle de orşit görülebilmektedir.

Epididimite sekonder gelişen haline epididimorşit denir ve tedavi edilmediğinde testiküler atrofiye neden olur.

Akut orşitte tanı, genelde öykü ve fizik muayene ile konulur. Testis hassas, etkilenen hemiskrotum cildi şiş ve eritemli, hastada enfeksiyöz bulgular hakimdir. İdrar tahlili ve kültürü yapılmalı ve ampirik tedavi başlanmalıdır.

Özellikle adölesan ve çocuk hastalarda testis torsiyonu akılda tutulmalı, Phren bulgusuna bakılmalı, şüphe varsa doppler USG yaptırılmalıdır. Yine kronikleşen vakalarda malignensiden ayırım için USG gerekebilmektedir.

Tedavinin genel yapısı yatak istirahati, skrotal elevasyon, hidrasyon, anti-inflamatuar ve enfeksiyöz orşit düşünülen olgularda antibiyotikten oluşmaktadır. Kültür sonucuna göre tedavi şekillenir.

12. ÜRETRAL ENFEKSİYONLAR

12.1. Gonokoksik Üretrit

Üretrit olgularında en sık izole edilen patojen olan Neisseria Gonorrhoeae'nin yol açtığı hastalıktır. N. Gonorrhoeae gram (-) diplokoktur. Cinsel ilişkiden 2-10 gün sonra klinik bulgular ortaya çıkar. Erkeklerde ilişki ile bulaş oranı %70 iken kadınlarda oran %30 civarıdır. En sık görülen belirtiler akıntı, dizüri ve üretral kaşıntıdır. Üretranın tutulumuna göre iritatif semptomlar, pollaküri ve noktüri gibi şikayetler de görülebilir. Bununla birlikte özellikle kadınlarda asemptomatik seyreder.

Fizik muayenede, genelde meada görülen sarı-yeşil akıntı tipiktir. Bazen mea çevresinde eritem ve ödem de olabilir. Akıntının mikroskobik incelenmesinde görülen gram (-) diplokok, tanı için yeterlidir. Kültür gerekli değildir. Non-gonokoksik üretritlerle benzer klinik oluşturur. Genelde gonokoksik üretritlere non-gonokoksik üretritler eşlik eder.

Komplikasyonsuz gonokoksik üretritte oral kinolon veya üçüncü kuşak sefalosporin olan sefiksim ya da tek doz seftriakson kullanılabilir. Bununla birlikte genelde non-gonokoksik üretritler de eşlik ettiğinden tedaviye azitromisin ya da doksisiklin eklenmelidir. Eş tedavisi de gerekmektedir. Tedavide asıl önemli olan korunmaktır.

Komplikasyonlar arasında periüretrit ve buna bağlı gelişebilen üretral darlıklar, epididimit görülebilir. Epididimite sekonder gelişebilen infertilitenin yanı sıra daha nadir olarak artrit, endokardit, hepatit ve menenjit sayılabilir. Kadınlarda tedavi edilmeyen servisitlere, endometrit ve salpenjite yol açarak

pelvik inflamatuar hastalığa sebebiyet verebilir.

12.2. Nongonokoksik Üretrit

Üretritlerin en büyük kısmını oluştururlar. Etkenler sıklık sırasına göre Chlamidya Trachomatis (%25-50), Üreoplasma Urealyticum (%20-40), Trichomonas Vaginalis (%15-25), Mycoplasma Genitalium (%3) ve çok nadiren Herpes Simplex Virüstür. Hastaların %30'unda gonokoksik üretritle birliktelik gösterir. Üretral akıntı pek sık görülmez ve akıntı beyazımsı veya saydamdır. Dizüri, üretral kaşıntı gibi şikayetler daha hafiftir.

Fizik muayenede meatal kabuklanma görülebilmekle beraber nadiren de akıntı eşlik eder. Üretral sürüntüde gram(-) diplokok görülmüyorsa çok büyük ihtimalle nongonokoksik üretrittir. Akıntıda bol lökosit görülür.

Tedavide ilk seçenek tetrasiklin veya azitromisindir. Ayrıca eritromisin, ofloksasin ve levofloksasin de alternatif tedavi olarak kullanılabilir.

Komplikasyon olarak akut epididimit, infertilite, prostatit, konjuktivit, üretral darlık görülebilir. Bazen Reiter sendromunun bir bileşeni olarak da görülebilir.

13. KAYNAKLAR

1. G. Bonkat, R. Bartoletti, F Bruvere, et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). Eur Urol, 2021
2. Gina Badalato, Melissa Kaufmann. Adult urinary tract infections. Guidelines of American Urology Assosications (AUA). 2013.
3. Bjerklund Johansen TE, et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. Int J Antimicrob Agents, 2011. 38 Suppl: p. 64-70.
4. Nicolle LE, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis, 2005. 40(5): p. 643-54
5. Mody L, et al. Urinary tract infections in older women: a clinical review. Jama, 2014. 311(8): p. 844-54.
6. Smith's General Urology 17th edition 2006. Tanagho and McAninch, eds. Chapter 13. "Bacterial Infections of the Urinary Tract" Nguyen, Hiep. pp. 203 – 227.
7. U.S. Department of Health and Human Services, F.D.A., Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Uncomplicated Urinary Tract Infections — Developing Antimicrobial Drugs for Treatment, 1998.
8. Elder, H.A., et al. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1971. 111: 441.
9. Green, H., et al. Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: Retrospective observational study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013. 32: 127.
10. Kutlu, S.S., et al. Is short course of antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria before urologic surgical procedures sufficient? J Infect Dev Ctries, 2012. 6: 143.
11. Harding, G.K., et al. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. N Engl J Med, 2002. 347: 1576.
12. Singer, M., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA, 2016. 315: 801.
13. Mody, L., et al. Urinary tract infections in older women: a clinical review. JAMA, 2014. 311: 844.
14. Cooper, F.P., et al. Policies for replacing long-term indwelling urinary catheters in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 7: CD011115.
15. Foxman, B., et al. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors. J Clin Epidemiol, 2001. 54: 710.
16. Foxman, B., et al. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. Infect Dis Clin North Am, 2003. 17: 227.
17. Nicolle LE. Urinary tract infection in geriatric and institutionalized patients. Curr Opin Urol, 2002. 12(1): p. 51-5.
18. Silver SA, et al. Positive urine cultures: A major cause of inappropriate antimicrobial use in hospitals? Can J Infect Dis Med Microbiol, 2009. 20(4): p. 107-11.

19. Nicolle LE. Urinary tract infections in special populations: diabetes, renal transplant, HIV infection, and spinal cord injury. Infect Dis Clin North Am, 2014. 28(1): p. 91-104.
20. Shoskes DA, Nickel JC, Dolinga R, Prots D. Clinical phenotyping of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and correlation with symptom severity. Urology 2009;73:538–42.
21. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control 1988;16:128–40.
22. Sunden F, Hakansson L, Ljunggren, Wullt B. Bacterial interference—is deliberate colonization with Escherichia coli 83972 an alternative treatment for patients with recurrent urinary tract infection. Int J Antimicrob Agents 2006;28.
23. Tenke P, et al. European and Asian guidelines on management and prevention of catheterassociated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents, 2008. 31 Suppl 1: p. S68-78.
24. Wagenlehner, F.M., et al. Antimicrobials in urogenital infections. Int J Antimicrob Agents, 2011. 38 Suppl: 3.
25. Scholes, D., et al. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. Ann Intern Med, 2005. 142: 20.
26. Hooton, T.M. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. N Engl J Med, 2012. 366: 1028.
27. Mombelli, G., et al. Oral vs intravenous ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infections: a prospective randomized clinical trial. Arch Intern Med, 1999. 159: 53.
28. Hooton, T.M., et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2010. 50: 625.
29. Wagenlehner, F., et al. The Global Prevalence of Infections in Urology Study: A Long-Term, Worldwide Surveillance Study on Urological Infections. Pathogens, 2016. 5.
30. Pickard R, et al. Antimicrobial catheters for reduction of symptomatic urinary tract infection in adults requiring short-term catheterisation in hospital: a multicentre randomised controlled trial. Lancet, 2012. 380(9857): p. 1927-35.
31. Ma JF, et al. Urinary tract infection in children: etiology and epidemiology. Urol Clin North Am, 2004. 31(3): p. 517-26.
32. Zorc JJ, et al. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. Clin Microbiol Rev, 2005. 18(2): p. 417-22.
33. Kass EJ, et al. The sensitivity of renal scintigraphy and sonography in detecting nonobstructive acute pyelonephritis. J Urol, 1992. 148(2 Pt 2): p. 606-8.
34. Jakobsson B, et al. Diagnostic significance of 99mTc-dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy in urinary tract infection. Arch Dis Child, 1992. 67(11): p. 1338-42.
35. Weidner W, et al. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. Infection, 1991. 19 Suppl 3: p. S119-25.
36. Alexander RB, et al. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology, 1998. 52(5): p. S744-9.
37. Grabe M. Antibiotic prophylaxis in urological surgery, a European viewpoint. Int J Antimicrob Agents, 2011. 38 Suppl: p. 58-63.

Ürogenital Sistemin Spesifik Enfeksiyonları

Mehmet AKTAŞ, Mansur DAĞGÜLLİ

102 Bölüm

GENİTOÜRİNER TÜBERKÜLOZ

Tüberküloz (TB), genitoüriner trakt dahil vücuttaki tüm sistemleri etkileyebilen bir hastalıktır. Tüm ekstrapulmoner sistem TB'si yaklaşık %20 oranında genitoüriner sistemi etkilemektedir. Tedavi edilmemiş genitoüriner tüberküloz, geri dönüşümsüz doku hasarı yaparak, böbrek yetmezliği ve infertilite gibi ciddi komplikasyonlara yol açar. Sifilizden sonra ikinci 'büyüktaklitçi' olarak tanımlanan TB, diğer hastalıkları taklit ederek doğru tanıyı geciktirir ve böylece enfekte hastanın tedavisini zorlaştırır.

EPİDEMİYOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2019 yılında yaklaşık 10 milyon insan tüberküloz nedeniyle hastalanmış ve 1.4 milyon insan da hayatını kaybetmiştir. Hastalananların 5.6 milyonu erkek, 3.2 milyonu kadın ve 1.2 milyonu ise çocuktur. TB insidansı global olarak, her yıl %2 kadar azalmaktadır. 2015-2019 yılları arasında ki kümülatif azalma oranı %9 olmuştur. 8 ülke tüm vakaların 2/3'ünü oluşturmaktadır. Bunların başında Hindistan gelmekte, onu sırayla Çin, Filipinler, Pakistan, Nijerya, Bangladeş ve Güney Afrika takip etmektedir. TB ile ilgili önemli bir konu HIV birlikteliğidir. HIV (+) olan hastalar, olmayanlara göre 18 (15-21) kat daha fazla aktif TB hastalığına sahip olmaktadır. HIV ve TB birlikteliği ölümcül bir kombinasyondur. 2019 yılında 208.000 kişi HIV ilişkili TB nedeniyle hayatını kaybetmiştir.

Ülkemizde 2005 yılından beri verem savaş dispanserleri aracılığıyla TB ile etkin bir şekilde mücadele edilmektedir. 2005 yılında insidans hızı 100.000'de 29.4 iken, bu oran 2017 yılında 100.000'de 14.6'ya düşmüştür. 2017 yılında toplam 12.046 hasta verem savaş dispanseri kayıtlarına girmiştir. Hastaların 6.953'ü (%57.7) erkek, 5.093'ü (%42.3) kadındır. Olgu hızı erkeklerde 100.000'de 17,2 ve kadınlarda 100.000'de 12,6'dır. Olgu hızının yaş gruplarına dağılımı, 15-24 yaş grubundan başlayarak yükselir, 65 ve üzeri yaş grubunda en yüksek düzeye (100.000'de 33,3) ulaşır. Hastaların %60,9'unda (7.332) akciğer tutulumu, %33,9'unda (4.078)

akciğer dışı organ tutulumu, %5,3'ünde ise (636) hem akciğer hem de akciğer dışı tutulum raporlanmıştır. Akciğer dışı organların tutulumunda en sık ekstratorasik lenf bezleri (%28,5) ve plevra (%23,4) tutulumunun olduğu tespit edilmiştir.

RİSK FAKTÖRLERİ

Malnütrisyon, HIV enfeksiyonu, diyabetes mellitus, kronik karaciğer yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, alkol ve madde bağımlılığı, sigara, düşük sosyoekonomik düzey, pnömokonyoz, genetik, vitamin eksikliği, immunsüprese durumlar, renal transplantasyon TB için risk faktörleri arasındadır. Genitoüriner TB sıklığı; yaş, cinsiyet, coğrafi bölge, toplumdaki HIV sıklığı, immunsüpresif tedaviler ve komorbiditelere göre değişmektedir. Böbrek nakli olanlarda, son dönem böbrek yetmezliği olanlarda ve periton diyalizine giren hastalarda TB sıklığı artmaktadır.

MİKROBİYOLOJİ

Tüberküloz, Mycobacterium tuberculosis bakteri kompleksi denen, aside dirençli bir bakteri grubunun neden olduğu bir hastalıktır. İnsanda en sık izole edilen TB etkenleri M. tuberculosis ve M. bovis'tir. Fakat dünya üzerinde bazı çoğrafik farklılıklar mevcuttur. Örneğin Batı Afrika'da M. africanum tüm etkenlerin yaklaşık olarak %40'ını oluşturmaktadır. M. tuberculosis, TB ile eş anlamlı hale gelmiştir ve sıklıkla tüm MTBK (Mycobacterium tuberculosis bakteri kompleksi) 'yi temsilen kullanılmaktadır. M. tuberculosis 1-4 μ uzunluğunda, 0.3-0.6μ genişliğinde, asit ve alkole dirençli aerobik bir basildir. İnsanı enfekte eden türler klinik olarak birbirinden ayırt edilememektedir, fakat ilaç duyarlılığı türleri birbirinden farklı kılmaktadır. Örneğin; M. bovis, M. tuberculosis tedavisinde birinci basamak tedavi olan pirazinamide doğal olarak dirençlidir.

PATOGENEZ

MTBK, öksürük yoluyla inhale edilerek bulaşır. Bu kompleksin yumuşak dokuya direk inokülasyonu da mevcuttur. Basiller alveollere ulaştıktan sonra, alveolar makrofajlar tarafından fagosite edilir. Bazı insanlarda bu aşamada basiller, makrofajlar tarafından etkin bir şekilde temizlenir. Diğerlerinde ise basiller, makrofajlar içerisinde çoğalmaya başlar ve enfeksiyona neden olur. Hücresel immun cevap oluşana kadar yaklaşık 12 hafta geçer. Daha sonra tüberkül basilleri hiler lenf nodlarına, lenfatikler aracılığıyla yayılır ve son olarak kan yoluyla uzak organlara yerleşir. Konak MTBK'yi, granülomlar oluşturarak sınırlamaya çalışır. Enfekte makrofajlar; interlökin-6 (IL-6), interlökin-2 (IL-12), interlökin-1β (IL-1β) ve (Tümör Nekroz Faktör-alfa) TNF-α gibi sitokinler salgılar ve çeşitli immun sistem hücreleriyle basillerin etrafını sarar. Makrofaj köpük hücreleri, epiteloid hücreler ve Langhans hücreleri, granülom merkezinde kümelenir ve etrafı lenfositler tarafından sarılır. Antijen tanıtılması, T-hücre aktivasyonuna yol açar. T hücreleri granülomun devamlılığı için, IL-2, TNF-α ve özellikle interferon-γ (IFN-γ) gibi sitokinler salgılayarak enfekte makrofajların ve basillerin öldürülmesini uyarır. Öldürülme gerçekleşmezse, granülomlar canlı tüberkül ba-

sillerini barındırırlar. Tüberkül basillerinin replikasyonları durarak granülomlar içinde uyku haline geçerler. TB; %90-95 insanda, bu noktada kontrol edilir ve latent döneme geçer. %5'ten az bir hastada enfeksiyon kontrol edilemez ve TB bir yıl içerisinde progrese olur (primer progresyon). Latent dönemden sonra TB yıllar içerisinde reaktive olabilir. Yaş, böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, malnütrisyon, HIV enfeksiyonu ve diğer immunsüpresif hastalıklar reaktivasyonda rol oynamaktadır. Reaktivasyon nedeniyle, basil replikasyonu ve salınımı kazeöz granüloma (TB'nin karakteristik lezyonu) yol açar. TB için reaktivasyon oranı, yaşam boyunca %5 ila %15 arasında değişmektedir. Ancak bahsi geçen komorbiditeler nedeniyle risk oranı artmaktadır.

TÜBERKÜLOZUN GENİTOÜRİNER SİSTEMDE GELİŞİMİ

Genitoüriner TB gelişiminde 4 yol tarif edilmiştir. Temel yol, TB basillerinin hematojen yolla yayılmasıdır. Klinik olarak hastalık, basillerin genitoüriner sisteme yerleşmesinden hemen sonra veya belirli bir latent dönemden sonra ortaya çıkar. Tipik olarak genitoüriner TB, 46 yıla kadar uzayabilen, uzun bir latent dönemden sonra ortaya çıkar. TB, genitoüriner sistemde tipik olarak böbrek ve epididimde yerleşir. Genitoüriner trakttaki diğer organlar daha sonra bu primer alanlardan enfekte olur. Enfeksiyonun üriner sistemde, asendan veya retrograd yayılımı ikinci yoldur. Bu yayılımlara neden olabilecek durum, mesane kanseri tedavisi için Bacille Calmette-Guérin (BCG)'nin mesane içine verilmesidir. BCG, M. bovis'ten derive edilen canlı, atenüe bir aşıdır. Nadir olmakla birlikte, BCG irrigasyonuna bağlı komplikasyonlar %0.9 oranında gerçekleşmektedir. Piyelonefrit, renal abse, üreter obstrüksiyonu, sistit, prostatit ve epididimoorşit vakaları literatürde mevcuttur. TB nadiren genitoüriner sisteme, bitişik organlardan yayılarak ya da direkt inokülasyon yoluyla ulaşır. Vertebradan, psoastan ve böbreklerden yayılım tanımlanmıştır. Benzer olarak, gastrointestinal TB, genitoüriner sisteme enterorenal ve enterovezikal fistül yoluyla ulaşabilir. Direkt inokülasyon oldukça nadirdir. Bu vakalar, enfekte gaita ya da idrarın eksternal genital bölgeye otoinokülasyonuyla veya kişiden kişiye enfekte genital veya oral lezyonun temasıyla oluşur.

SEMPTOMLAR VE PATOLOJİK BULGULAR

Genitoüriner TB'nin belirti ve semptomları sıklıkla nonspesifiktir. Hastalar genitoüriner TB tanısı almadan önce sıklıkla diğer bakteriyel enfeksiyonlar nedeniyle tedavi görürler veya muhtemel maligniteler nedeniyle taranırlar. Semptomlar hastalığın ciddiyeti ve yeriyle uyumlu olmaktadır. Örneğin renal TB, progresif ve destrüktif olabilmektedir fakat mesaneye ulaşana kadar sessiz seyretmektedir. TB'nin tipik belirtileri olan ateş, kilo kaybı, gece terlemesi ve halsizlik %20'den az hastada görülmektedir. Genitoüriner TB'li hastaların, %50'sinde dizüri, %50'sinde depolama semptomları, %33'ünde hematüri ve yan ağrısı görülmektedir. Renal kolik %10'dan az hastada görülmektedir. Tipik laboratuar bulguları steril piyüri ve/veya hematüridir. Bu kombinasyon, gelişmekte olan ülkelerin %90'dan fazlasında görülmektedir.

BÖBREK

Genitoüriner TB'nin %80'i böbrekte gerçekleşir. Renal enfeksiyon progresif ve destrüktiftir. Böbrekteki patolojik bulgular, hastalığın ciddiyetine göre oldukça değişkendir. En sinsi seyreden lezyonlar, piyüri olsun olmasın pulmoner TB ve böbrek yetmezliği olan hastalarda görülmektedir. Bu hastalarda, renal biyopside granülomatöz interstisyel nefrit görülmektedir. Renal histolojide bazen kazeöz olabilen granülomlar görülür. Diğer mikroskobik değişiklikler, immun kompleks birikimine bağlı glomerülonefrit veya TB'ye sekonder amiloidozdur. Böbreğin lokalize hastalığında, tüberkül basilleri ilk olarak periglomerüler kapillerlerde birikir. Granülomlar, renal parankimde oluşur ve birleşir. Kazeöz oluşunca nekrotik materyal dolu kaviteler oluşur. Bunlar; abse, kronik piyelonefrit, parenkimal ve papiller nekroz ile sonuçlanır. Bu aşamada kostovertebral açı hassasiyeti olabilir. Enfeksiyon ilerledikçe, kaliksler enflamasyonlu ve sonunda kalsifiye hale gelir. Bu da kaliksiyel distorsiyon, dilatasyon ve stenozla sonuçlanır. Hastalık daha da ilerledikçe, böbrekler afonksiyone hale gelir ve buna otonefrektomi denir. Bu komplikasyon, genitoüriner TB'li hastaların yaklaşık %33'ünde izlenebilir. İki tip otonefrektomi vardır. Kazeökavernöz tip denilen birincisinde, canlı dokuların yerini granülomlar ve eksuda ile dolu kaviteler almıştır. Bu tip otonefrektomide kalsifikasyon olmaz. İkinci tipte ise; fibrotik, ciddi derecede skarlı ve kalsifiye küçülmüş böbrek olur. Son dönem böbrek yetmezliği yaklaşık %7 hastada gelişir.

ÜRETER

Üreterde TB, böbrek tüberkülozunun yayılımı ile olur. Üreter boyunca ilerleyen idrardaki basiller, duvar boyunca granülom oluşturur. Üreterin en sık tutulan bölgesi, üreterovezikal bileşkedir. Üreterdeki lezyonlar fibrozis ve striktüre yol açar. Striktürler bazen üreter boyunca olur ve tespih dizisi görünümüne yol açar. Genitoüriner TB'de, striktüre bağlı üriner obstrüksiyon böbrek yetmezliğinin önemli bir nedenidir.

MESANE

Mesanede desendan enfeksiyon sıklıkla üreteral orifislerde başlar ve lenfatikler aracılığıyla diğer bölgelere ulaşır. Basiller ürotelyuma implante olur ve yamalı sistite yol açar. Mesane kubbesi en fazla tutulur ve trigon, mesane boynu normaldir. Bunu mukozada enflamasyon ve hematüri takip eder. Kronik enflamasyon ve mukozal skarlaşmadan yaklaşık bir yıl sonra mesanede kontraktür gelişir. Mesane kapasitesi 100 cc'nin altına düşünce dizüri, sıkışma ve pollaküri gibi semptomlar ortaya çıkar. İlerleyen dönemde mesane kontraksiyonu artıp, kapasitesi 20 cc'ye kadar düşebilir. Kontraktürle beraber üreter orifislerinde darlık veya vezikoüreteral reflüye sekonder hidroüreteronefroz olabilir.

EPİDİDİM, VAS DEFERENS, TESTİSLER, SKROTUM

Epididim, genitoüriner TB'de böbreklerden sonra en fazla tutulan yerdir. Bu oran %10 ila %55 arasında değişmektedir. %34 oranında bilateral olmaktadır. Epididim tüber-

külozu kan akımının yoğun olduğu globus minordan başlar. Epididim epitelinde, kronik enflamasyon lümende fibröz daralmaya ve obliterasyona yol açar. Hastalık ilerledikçe büyük kazeöz granülomlar nodüller şeklinde ortaya çıkar. Granülomlar onu örten posterior skrotuma fistülize olabilir. İzole epididim veya testiküler enfeksiyon nadirdir fakat tanımlanmıştır. Yaygın olarak epididimal TB testise yayılım gösterir. Granülomlar testisin hem seminifer tübüllerinde, hem de bağ dokusunda ortaya çıkabilir. Sonuçta normal dokunun yerini granülomatöz doku ve fibröz dokular alır. Sertleşmiş kitle testis tümörünü taklit edebilir. Yaklaşık %5 hastada hidrosel gelişir.

PROSTAT VE SEMİNAL VEZİKÜLLER

Prostat tutulumu hematojen veya üriner kontaminasyonla gerçekleşir. Hematojen yayılımda, üretra korunmuştur ve lezyonlar prostatın periferinde bulunur. Üriner yolla olan enfeksiyonda ise üretra tutulumu mevcuttur ve bakteriyel prostatit semptomlarını taklit eder. Fizik muayenede, prostatik nodüller veya fluktuasyon palpe edilebilir. Antibiyoterapiye dirençli kronik prostatitte, TB'den şüphelenilmelidir. Bakteriyel prostatit için kullanılan kinolonlar TB basillerine karşı da etkilidir. Fakat ilacın kısa kullanımı nedeniyle semptomlar geçmez veya çabuk nüks eder. Özellikle HIV (+) hastalarda prostatik abseler oluşabilir. Basiller, testis veya epididim tüberkülozu vakalarında vas deferens yoluyla seminal veziküllere ulaşır. Böbrek, mesane veya prostat tüberkülozu vakalarında ise üretra ve ejekülatör kanallar yoluyla seminal veziküllere ulaşır. Seminal vezikül duvarında granülomlar oluşabilir ve lümen kazeifiye madde ile dolabilir. Sonunda kalsifikasyon gelişir. Hastalarda düşük ejekülat volümü, oligospermi, azospermi veya hematospermi olabilir. Böylece infertiliteye yol açabilir. Fizik muayenede hastalığın erken döneminde büyümüş seminal veziküller veya ilerlemiş hastalıkta sertleşmiş nodüller ele gelebilir.

PENİS VE ÜRETRA

Penil tüberküloz oldukça nadirdir ve literatürde olgu sunumları ile sınırlıdır. Sıklıkla renal TB'ye sekonder ve intravezikal BCG tedavisi sonrası olmaktadır. Yenidoğanlarda sünnet sonrası penil TB gelişen olgu sunumları mevcuttur. Glans peniste veya kavernozal dokuda gelişen kronik granülomatöz enflamasyon; penis cildinde papüllere, ülsere, nodüllere ve abselere neden olabilir. TB kaverniti, kronik penil ağrı ve erektil disfonksiyon ile sonuçlanır. Ülseratif lezyonlar; penil kanser, genital herpes simpleks, granüloma inguinalenin granülomatöz ülseri, kutanöz layşmanyaz, şistozomiyaz ve lenfogranüloma venereum ile karışabilir. Bu yüzden tedavi öncesi biyopsi alınması gerekmektedir. İdrarla sürekli temas etmesine rağmen, üretral TB oldukça nadirdir. Üretral TB olguları, renal TB'li hastaların %4.5'una eşlik etmektedir. Akut üretrit, prostat ilişkili TB ya da üretral stenoz ve fistülle beraber olmaktadır. Üretral TB'nin erken döneminde üretral akıntı olabilir. Üretral akıntılı akut vakalarda endoskopide kırmızı üretral mukoza ve ülserasyon görülmektedir. Kronik üretral enfeksiyonlar, üretral striktüre yol açıp idrar yapmada güçlüğe yol açabilir.

TANI

Tanıda temel amaç, MTBK'yi ilaç duyarlılığı için kültürde izole etmektir. Kültür veya DNA testlerinin negatif olması durumunda doku örneklemesinde kazeifiye granülomlar görülmesi TB tanısını destekler. Bunların yokluğunda genitoüriner TB'li hastaların teşhisi, muhtemel temas ve ampirik tedaviye verdiği olumlu yanıt ile konulmaktadır.

İdrar mikroskopisi

İdrar mikroskopisinde hasta 3 veya 5 gün üst üste sabah ilk idrarını verir. Her birinde en az 40 cc idrar olmalıdır. Ehrlich- Ziehl-Neelsen ve Auramine boyama kullanılmaktadır. Örnekte asidorezistan basil pozitif olması kesin tanıyı koydurmaz. Basilin tipi ve canlılığı hakkında bilgi vermez. M. smegmatis ile kontamine olması durumunda yanlış pozitiflik olur. Aside dirençli basil görülmesi için gereken sayı en az $5x10^3$/ml'dir.

Kültür

Genitoüriner TB tanısı için altın standart test kültürdür. Aktif TB için duyarlılığı %65, özgüllüğü ise %100 civarındadır. İdrar mikroskopisinde olduğu gibi 3 veya 5 gün üst üste sabah ilk idrar bekletilmeden ekilmektedir. Geleneksel olarak, MTBC yumurta temelli katı besiyeri olan Löwenstein-Jensen besiyerinde ekilmektedir. Bu besiyerinde M.tuberculosis üremesi 6-8 hafta sürmektedir. Sürenin uzun olmasına rağmen ucuz olması, kolay hazırlanması ve özel bir ekipman gerektirmemesi nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Gelişmiş ülkelerde daha pahalı olan agar temelli katı besiyeri Middlebrook 7H10 tercih edilmektedir. Bu besiyerinde koloniler Löwenstein-Jensen besiyerine göre ortalama bir hafta erken görülmektedir. Sıvı besiyerleri manuel ve otomatik olmak üzere kendi içinde ayrılmaktadır. Middlebrook 7H9, MGIT manuel sıvı besiyerleri iken BACTEC 460, Bactec MGIT 960, ESP II otomatik sıvı besiyerlerindendir. Bactec MGIT 960, basillerin ortamdaki oksijeni kullanması sonucu ortaya çıkan floresansın ölçülmesiyle çalışır. Sıvı kültürlerde pozitif sonuç için 9-10 gün gerekirken, negatif sonuç için 6 hafta gereklidir.

Nükleik Asit Amplifikasyon Testi (NAAT)

Kültürde izole edilemeyecek kadar az bakteri yükü olan hastalarda hem basili izole etmek, hem de sonuca kısa sürede ulaşmak için nükleik asit amplifikasyon testleri kullanılır. Fakat idrarda DNA veya RNA amplifikasyon sürecini inhibe eden doğal inhibitörler olması duyarlılığını azaltmaktadır. Genitoüriner TB için PCR testlerinin duyarlılığı; test edilen örneğin tipine, kullanılan diziye ve spesifik amplifikasyon protokolüne bağlıdır. Tekrarlayan MTBK IS6110 yerleştirme dizisini kullanan testler, 16S-rRNA'yı amplifiye edenlerden daha iyi performans gösterir. 2010 yılından beri kullanımda olan en yeni nükleik asit amplifikasyon testi GeneXpert MTB/RIF, bakteri DNA'sını ve rifampisin direncini tespit etmektedir. Rifampisin direncinin %90 oranında izoniyazid dirençli olması nedeniyle bu basiller çoklu ilaca dirençli olarak tanımlanır. Yeterli tedaviye rağmen, nükleik

asitlerin ölü basillerden de salınması nedeniyle NAAT'lar tedaviye cevabı değerlendiremezler ve bu nedenle kültürlerin yerini almamalıdırlar.

Histopatoloji

İdrar ARB testinin bazen negatif olması nedeniyle genitoüriner TB tanısı koymada biyopsi yardımcı olabilir. Kazeifiye granülomlar ve uygun kliniğin bir arada görülmesi tanıda yardımcıdır. Epididimal nödülleri olan bir hastadan yapılan ince iğne aspirasyon sitolojisi, %67.5 oranına kadar tanı koyabilir.

Tüberkülin Deri Testi (TDT)

M. tuberculosis'e ait saflaştırılmış antijenler deri içerisine verilerek gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu değerlendirilir. Sol ön kolun iç yüzüne, intradermal 0.1 ml verilir (mantoux yöntemi). Enjeksiyon yerine duyarlılaşmış T lenfositler gelir ve ciltte endürasyon oluşur. Ülkemizde endürasyon çapı BCG'siz olanlarda 10 mm ve üzeri, BCG'lilerde 15 mm ve üzeri ise test pozitif kabul edilir. AIDS hastaları ile steroid alan, immunsuprese ve beslenme bozukluğu olan hastalarda cevap azalır. Renal TB olgularının %90'ında yanıt pozitiftir.

İnterferon Gama Salınım Testleri (İGST)

MTBK'ye spesifik antijenlere yanıt olarak salınan IFN-γ düzeyini ölçen testtir. Kullanılan antijenler bakteri DNA'sının RD1 lokusunda bulunan genler tarafından kodlanır. Spesifik antijenleri kullanılması ve sonuçların objektif olması TDT'ye olan üstünlüğüdür.

Görüntüleme

Genitoüriner TB'de görüntülemenin rolü; hastalığın veya doku yıkımının yerini belirlemeye yardımcı olmak, tutulumun derecesini değerlendirmek, tedavinin etkisini izlemek ve komplikasyonları tespit etmektir. Akciğer grafisi, direkt üriner sistem grafisi, ultrasonografi (USG), intravenöz piyelografi (İVP), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron-emisyon tomografisi (PET); hem genitoüriner sistem TB ile ilişkili bulguları saptamaya, hem de reflü derecesi ve hidroüreteronefrozun tanımlanmasına yardımcı olur. Genitoüriner TB'si olan hastaların %50'sine ait akciğer grafisinde aktif veya geçirilmiş hastalığa bağlı lezyonlar olabilir. Direk üriner sistem grafisinde renal kalsifikasyon (nefrokalsinoz), granüler bir opasifikasyon olarak görülür ve aktif, granülomatöz enfeksiyon ile ilişkilidir. İyileşmiş tüberkülomlarda yoğun, noktasal bir kalsifikasyon görülür. Ayrıca böbrek gölgesinde büyüme, üreter ve mesane kalsifikasyonları, büyük prostat kalsifikasyonları görülebilir. Genitoüriner TB'nin erken dönemlerinde USG'de değişiklik olmayabilir. Fakat ilerleyen dönemlerde granülomlar küçük, hipoekoik intrarenal kitleler şeklinde görülebilir. Mukozal kalınlaşma ve kalikslerde stenoz, toplayıcı sistemle bağlantısı olan hipoekoik kistik lezyonlar görülebilir. Üreter darlığına bağlı gelişen hidroüreteronefroz görülebilir. Düşük kapasiteli ve kalın duvarlı bir mesane USG'de görülebilir. Skrotal USG'de cilt ve tunika albuginea kalınlaşması, hidrosel ve intratestiküler abseler görülebilir. İntratestiküler fokal, hipoekoik kitleler tümörle karıştırılabilir. Epididim; gövde ve

kuyrukta heterojen, hipoekoik olabilir ve cilde fistülize olabilir. İntravenöz piyelografi TB'ye spesifik olmayan birçok radyolojik bulgu verebilir. Renal TB'de yapılan bir IVP'de hastalığın semptomları başlamadan kalikslerde güve yeniği görünümü olabilir. Bunun dışında kaliks boyunlarındaki darlığa bağlı kaliksiyel dilatasyonlar, kalikslerde küntleşme ve düzensizlikler, pelviste kazeöz materyale bağlı dolma defekti görülebilir. Renal destrüksiyon sonucu fonksiyonunu kaybetmiş bir böbrek görülebilir (otonefrektomi). Üreter tutulduktan sonra dilate veya irregüler olabilir. Üreterovezikal bileşkedeki daralma yaygın bir bulgudur. BT, genitoüriner TB'li hastalarda IVP'ye göre daha fazla bilgi sağlar. Kalsifikasyon, dilate kaliksler, parankim kaybı ve ekstrarenal yayılımı, IVP'ye göre daha iyi göstermektedir. Üriner trakt boyunca olan granülomlar ve kalsifikasyonlar tespit edilebilir. Ayrıca kalınlaşmış, fibrotik ve ülsere duvarı olan bir mesane görülebilir. Flor-18 işaretli florodeoksiglukoz (^{18}F-FDG) PET'in BT ile kombine edilmesi hem anatomik hem de fonksiyonel bilgileri görmemize olanak sağlar. Fakat kanser ve diğer enfeksiyöz durumları TB'den ayıramaması tanıda kullanım alanını kısıtlamaktadır. Bu nedenle FDG PET taraması, TB olduğu bilinen bir hastada ekstrapulmoner TB tanısında ve tedaviye yanıtı izlemede faydalı bilgiler sağlamaktadır. MRG anormallikleri hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülmektedir. Yumuşak dokuyu göstermede BT ve USG'ye üstün olması nedeniyle renal TB'nin değerlendirilmesinde kullanım yeri vardır. Renal TB parankimal değişiklikleri, akut piyelonefrite benzer. Vazokonstriksiyona bağlı fokal doku ödemi ve fokal hipoperfüzyon kontrastlı MRG'de gözlenmektedir. Ayrıca ekstrarenal, ekstraprostatik yayılımın gösterilmesinde ve epididimal, testiküler lezyonların gösterilmesinde faydalıdır. Sistoüretroskopi, üreteroskopi gibi endoskopik girişimler anatomik anormallikleri tespit etmede ve genitoüriner TB lezyonları (ülser, kitle, granülomatöz doku, abse ve fistül gibi) lokalize etmede kullanılır. Ayrıca mikrobiyolojik, histolojik ve moleküler analiz için biyopsi almaya olanak sağlar.

TEDAVİ

Medikal Tedavi

Genitoüriner TB tedavisinin temel amacı; tüberküloz basilini eradike etmek, komplikasyonları tedavi etmek, komorbiditeleri ve risk faktörlerini yönetmektir. Tedavi süresince hastanın tedaviye uyumu ve yanıtı, TB ilaçlarının yan etkisi ve bunlara direnç gelişimi, böbrek yetmezliğinde ilaç düzeyleri ve HIV (+) hastalarda antiretroviral tedavi ile ilaç etkileşimleri yakın takip edilmelidir. Örneğin, antiretroviral ilaç alan bir hastada rifampisin, rifabutin ile değiştirilmelidir. İlaca duyarlı TB için, ilk 2 ay günlük birinci basamak TB ilaçlarını (rifampisin, izoniyazid, pirazinamid, etambutol) takiben 4 ay boyunca da ikili ilaç (rifampisin, etambutol) idame olarak devam edilmelidir. İmmunsüprese veya tekrarlamış hastalığı olanlarda idame tedavi süresi 7 aya uzatılarak toplam tedavi süresi 9 ay olmalıdır. Başarı oranı %94-%97 civarındadır. İlaca dirençli TB olguları küresel bir sorundur. 2017 yılında, 490.000'i çoklu ilaca dirençli olan 558.000 yeni ilaca dirençli olgu tespit

edilmiştir. DSÖ'nün verilerine göre çoklu ilaç direnci olan hasta sayısı 2000 yılında 274.000 iken bu sayı 2010 yılında 440.000'e çıkmıştır. Çoklu ilaca direnç, izoniyazid ve rifampisine gelişen direnç olarak tanımlanmaktadır. İlaca dirençli genitoüriner TB tedavisiyle ilgili günümüzde çalışma yoktur. Bu hastaların tedavisi oldukça komplike olup uygulanan tedavi rejimleri 18 ayı geçmektedir. Başarı oranı ise %50-%60 arasında değişmektedir. TB tedavisinde birinci seçenek ilaçlar; izoniyazid, rifampisin, etambutol, pirazinamid ve streptomisindir. İkinci seçenek ilaçlar ise; amikasin, kanamisin, kapreomisin, etiyonamid, protiyonamid, paraaminosalisilik asit, sikloserin, ofloksasin, moksifloksasin, siprofloksasin, levofloksasin, klofazimin ve tiasetazondur. İkinci seçenek ilaçlar; nüks gelişen veya ilaca dirençli olgularda, göğüs hastalıkları ve TB uzmanları tarafından kullanılan ilaçlardır. TB tedavisinde birinci basamakta kullanılan ilaçların etki mekanizması, doz, yan etki ve kontrendike olduğu durumlar bilinmelidir.

İzoniyazid

Hücre duvarındaki mikolik asit sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterir. Makrofajlar ve kazeöz lezyonlar içerisine girebilmesi, iyi emilimi ve ucuz olması nedeniyle en önemli anti-tüberküloz ilaçtır. En sık yan etkileri sinir sistemi ve karaciğer üzerinedir. İzoniyazid, nörotransmitter sentezinde kofaktör olarak rol alan piridoksin (vitamin B_6) düzeyini düşürmektedir. Bu nedenle sıklıkla periferik nöropati ve nadiren ensefalopati, konvulsiyon veya optik nöropatiye yol açmaktadır. Rutin piridoksin verilmesi önerilmez. Malnütrisyon, epilepsi ve HIV pozitifliği gibi durumlarda 25 mg/gün dozunda piridoksin verilmesi önerilir. Tedavisi sırasında karaciğer fonksiyon testlerinin takibi gerekir. İzoniyazid tedavisi, karaciğer enzimlerini yükseltebilmekte hatta fatal seyredebilen hepatik nekroza yol açabilmektedir. Günlük dozu 5 mg/kg'dır (maksimum 300 mg).

Rifampisin

Mikobakterilerin RNA polimeraz enzimini inhibe ederek, bakterisidal etki yapar. Hem hücre içindeki hem de hücre dışındaki mikobakterilere etkilidir. Hepatotoksisite rifampisinin başlıca yan etkisidir fakat böbrek yetmezliğinde tam doz kullanılabilir. Günlük dozu 10 mg/ kg'dır. (maksimum 600 mg)

Streptomisin

Bakterinin 30 S ribozomuna bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Etkisi bakterisidaldir. Ekstrasellüler TB basiline etkilidir fakat hücre içindeki basile etkinliği kısıtlıdır. İntramuskuler uygulanır. Ototoksisite, nefrotoksisiteve nörotoksisite gibi önemli yan etkileri vardır. Böbrek yetmezliği, gebelik, myastenia gravis, işitme siniri bozukluklarında kullanımı kontrendikedir. Günlük erişkin dozu 15 mg/kg'dır. (maksimum 1 gr)

Pirazinamid

Etki mekanizması tam bilinmemektedir. Asidik ortamda etkin olması onu genitoüriner TB'de etkin kılar. Monositler ve makrofajlar içindeki yavaş çoğalan miko-

bakterilere en etkin ilaçtır. Gastrointestinal bozukluklar, artralji ve hiperürisemi yan etkileridir. Günlük dozu 20-25 mg/kg'dır. (maksimum 2 gr)

Etambutol

Arabinosil transferaz inhibisyonu ile mikobakteri hücre duvarı sentezini durdurur. Bakteriyostatik bir ilaçtır. Yüksek dozlarda bakterisidal etkilidir. Etkinliği izoniyazid ve rifampisine göre düşüktür fakat kendisine yavaş direnç gelişmesi önemini artırmaktadır. Streptomisin ve izoniyazide dirençli suşlar üzerine etkilidir. En önemlisi optik nörit olmak üzere yan etkileri periferik nöropati, gastrointestinal rahatsızlıklar ve deri reaksiyonlarıdır. Günlük dozu 15-25 mg/kg'dır. (maksimum 1.5 gr)

Cerrahi Tedavi

Genitoüriner TB'nin asıl tedavisi medikaldir. Cerrahi tedavi, medikal tedaviye ek olarak %50'ye varan oranlarda uygulanır. Obstrükte sistemde internal veya eksternal diversiyon, abse drenajı, afonksiyone böbrekte nefrektomi, üreter darlıklarında gereken; üreterokalikostomi, üreter reimplantasyonu ve ileal interpoziyon, fonksiyonel mesane kapasitesini artırmak için uygulanan rekonstrüktif müdahaleler cerrahi tedavilerden bazılarıdır. Üreteropelvik bileşke ve distal üreterde sıklıkla darlık gelişmektedir. UP bileşkedeki darlık öncelikle Double J stent takılarak tedavi edilir. Hidronefrozda artış veya fonksiyon kaybı olması durumunda piyeloplasti ile tedavi edilir. Alt uç darlıklarında öncelikle DJ stent ve balon dilatasyon denenmelidir. Düzelmeyen olgularda üreteroneosistostomi, darlık segmenti uzun ise psoas hitch veya Boari flep yapılmalıdır. Medikal tedaviye yanıtsız ve yeterli drenaja rağmen fonksiyon göstermeyen olgularda nefrektomi önerilir. Bunun dışında böbrekteki hastalığa bağlı hipertansiyonu olan, renal karsinomun eşlik ettiği ve perirenal abse veya renal fistül gelişen olgularda da nefrektomi önerilmektedir. Kalsifiye kaviter böbrek polü ve sınırlanmış lezyonu olan hastalarda parsiyel nefrektomi yapılabilir.

Kapasitesi azalmış, yüksek basınçlı işemeye bağlı üst sistemin etkilendiği mesane kontraktüründe, augmentasyon sistoplastisi gerekmektedir. Bunun için ileum, mide, kolon segmentleri, terminal ileumla çekum kullanılabilir. Epididim veya testiküler tutulum olmasında epididimektomi veya orşiektomi gerekebilir. Testislerin net etkilenmediği durumlarda tedavi epididimin bağlanmasıdır. Testiküler TB, testis tümörünü taklit edebilir ve tanı cerrahi sonrası konabilir. Vas deferenslerin TB ile tutulumu genellikle dış halkanın distalindedir ve halka seviyesinde ligasyon yeterlidir. Genitoüriner sistem TB'ye bağlı tüm cerrahilerde, medikal tedavi operasyon öncesi başlanmalı ve operasyon sonrası da devam etmelidir.

Üriner Şistozomiyazis

Dünya üzerinde 200 milyondan fazla kişi Schistosoma türleri ile enfektedir. Tıbbi önem arz eden 3 türü; Schistosoma mansoni (Afrika, Arap yarımadası ve Güney Amerika'da), Schistosoma japonicum (Çin ve güneydoğu Asya) ve Schistosoma haematobium (Afrika ve Arap yarımadası)'dur.

S.mansoni ve S.japonicum primer olarak karaciğer ve gastrointestinal traktı enfekte ederken, S.haematobium ise genitoüriner sistemi enfekte etmektedir. Şistozomiyazis, enfekte su ile temas yolu ile vücuda girer. Parazit vücuttan, idrar ve dışkı yoluyla atılır ve mirasidyumlar, ara konakları olan su salyangozlarına bulaşır ve burada serkaryalara (Larva) dönüşürler. Serkaryalar (Larva) çatallı kuyruklarını atarak cilde penetre olurlar ve şistozomiyazis başlar. Deri altından sonra akciğere veya lenfatiklere daha sonra karaciğer portal sisteme ulaşırlar. Karaciğer sinözoidlerine ulaşan şistozomalar jüvenil formdadır ve burda venöz sistemden beslenerek olgun hale gelirler. Olgunlaştıktan sonra, mesanenin veya diğer pelvik organların venöz pleksusuna göç ederler. Burda yaklaşık 3 veya 5 yıl yaşarlar. Mesane venöz pleksusuna ulaştıktan sonra olgun dişi şistozomalar yumurta salgılamaya başlarlar. Yumurtalar üriner sisteme ve sonrasında tatlı sulara ulaşabilmek için mesane endotelyumunu penetre etmek zorundadırlar. Bazı yumurtalar da intestinal duvarı delerek feçes yoluyla dışarı açılırlar. Tatlı sulara ulaştıktan sonra yumurta çatlayarak mirasidyumlara dönüşür. Mirasidyumlar proteolitik aktivite ve mekanik hareketlerle salyangozları penetre eder. Penetre ettikten sonra mirasidyumlar serkaryalara dönüşür ve kesin konağına yerleşmek üzere suya salınır. Böylece parazitin yaşam döngüsü tamamlanmış olur. Şistozomalar olgun haline dönüştükten sonra etrafını çift tabaka lipid ile kaplar ve bu tabaka immun sistemden kaçmasına böylece yıllarca konakta yaşabilmesine olanak sağlar. Yetişkin parazitlere yetersiz immun yanıta karşılık, parazitlerin mesane ve diğer pelvik organ duvarlarında biriktirdiği yumurtalara granülomatöz bir cevap oluşturulur. Yumurtaların pelvik organlarda birikimi, granülomların oluşumuna ve sonunda fibrozise yol açar. Granülomlar; lenfosit, plazma hücreleri, eozinofilleri içeren karışık tipte bir lökosit infiltrasyonuyla karakterizedir. Serkaryaların penetrasyonunu takiben 1-2 gün içerisinde cilt üzerinde kaşıntılı makülopapüler döküntü olur. Bu dönemde ateş ve halsizlik görülebilir. Buna akut şistozomiyazis denir ve günler içerisinde geçer. Akut enfeksiyondan sonra 8-12 hafta içerisinde yetişkin parazitler mesane duvarı içerisinde yumurta salınımına başlar. Mesane infiltrasyonu; rekürren hematüri, dizüri ve depolama semptomlarına yol açar. Fonksiyonel mesane kapasitesi zamanla azalabilir. Üreterde yumurta depolanması; granüloma, polipe ve ülser formasyonuna yol açar. Üreter peristaltizminin bozulması; obstrüksiyona, hidroüreteronefroza ve vezikoüreteral reflüye neden olur. Erkek hastalarda, S.haematobium yumurtaları ejekülatör kanallara ve seminal veziküllere yerleşebilir. Bu hastalar infertilite, testiküler kitle veya skrotal ağrı ile başvurabilir. Mesane duvarında yumurta birikmesi karsinogenezde rol oynar. S.haematobium enfeksiyonu yıllar içerisinde mesanenin skuamöz hücreli kanserine yol açabilir. S.haematobium yumurtalarının idrar veya gaitada görülmesi tanı için altın standarttır. Görülmediği durumlarda, klinik şüphe devam ediyorsa ve seroloji temas ile uyumlu ise doku biyopsisi düşünülebilir. Rektal mukozadan ya da mesane mukozasından biyopsi alınabilir. Yumurtaların rektumda

yaygın olması ve biyopsi ilişkili komplikasyonların daha az olması nedeniyle öncelikle rektal biyopsi alınır. Bazı merkezlerde Fast-ELISA ve Western blot kombinasyonu da mevcuttur. Üriner sistemdeki patolojileri görmek için IVP, USG ve BT kullanılabilir. Prazikuantel, günümüzde DSÖ tarafından önerilen tek ilaçtır ve temel terapötik ajan olarak metrifonat ve oksamnikinin yerini almıştır. Günlük dozu 40 mg/kg'dır. Akut şistozomiyazis döneminde kortikosteroidler tedaviye eklenebilir.

Genital Filaryazis

Wucheria Bancrofti'nin sebep olduğu lenfatik filaryazis (LF)'tir. Enfekte larvalar sivrisinek ısırıkları sonucu insana bulaşmaktadır. İnsan vücuduna girdikten sonra larvalar santral lenfatik damarlara ulaşır ve burada olgun hallerine dönüşürler. Olgun parazitler özellikle alt ekstremitelerin (inguinal, iliak ve periaortik lenfatikler) ve erkek genital bölgenin (Epididim, spermatik kord, testisler) lenfatiklerinde yaşarlar. Lenfatik sistemde erişkin parazitler ve konağın immun cevabının sonucunda obstrüksiyon oluşur. Hastalık enfekte insanlarda asemptomatik olarak bulunabilir. Fakat hastaların çoğunluğunda hastalık subklinik olarak bulunur (dilate lenfatikler, skrotal lenfanjiektazi, mikroskobik hematüri gibi). LF'nin ilk klinik bulgusu sıklıkla akut adenolenfanjittir. Adenolenfanjitte; ateş, lenfadenit, lenfanjit ve ödem olmaktadır. Hastalık ilerledikçe funikulo-epididimit, hidrosel, orşit, skrotal ve penil elefantiyazis, lenfoskrotum ve şilüri olur. Mikrofilaryaların kan ve diğer vücut sıvılarında görülmesi tanı koydurucudur. Mikrofilaryaların görülemediği durumlarda, kanda dolaşan W. Bancrofti antijenlerinin Elisa ve immunokromatografik testler ile gösterilmesi de enfeksiyonu göstermektedir. Bunların dışında lenfatiklerin USG ile incelenmesi sonucu en az %80 duyarlılık ile tipik filaryal dans hareketi görülebilir. Semptomatik ve asemptomatik tüm hastaların tedavi edilmesi gerekmektedir. Medikal tedavide dietilkarbamazin, ivermektin ve albendazol kullanılmaktadır. Tekrarlayan, ağrılı funikulo-epididimit ve hidrosel ise cerrahi gerektirir.

Kist Hidatik (Ekinokokkosis)

Echinococcusgranulosis etçil hayvanların intestinal sisteminde yaşayan bir parazittir. Parazit yumurtaları feçes yoluyla dışarı açılır ve koyun, sığır, domuz ve insan gibi ara konaklarda hastalığa neden olur. İnsanlarda çoğunlukla karaciğer tutulurken %3 oranında böbrek tutulumu olur. Renal kist hidatik kapalı kaldığı sürece semptom vermeyebilir. Genellikle 5 cm çapa ulaşınca semptom verirler. Çevre dokulara bası nedeniyle yan ağrısına neden olabilir. Toplayıcı sisteme rüptür sonucu hastalığın üreter ve mesaneye yayılımı olabilir. Bu hastalarda hematüri, hidatüri ve kolik ağrı görülür. Renal fonksiyonlar çoğunlukla korunmuştur. Görüntüleme; genellikle kalsifiye, kalın duvarlı kisti gösterir ve hastalığın evresini ve tedavi stratejisini tanımlamaya yardımcı olur. Serolojik testler %60-%90 arasında bir duyarlılıkla tanı için yardımcıdır. Perkütan ponksiyon, aspirasyon, enjeksiyon ve reaspirasyon (PAIR) karaciğer kistleri için iyi bir seçenek olsa da akciğer ve böbrek kistleri için uygun bir seçenek değildir. Böbrek kistleri için uygun seçenek, medikal ve

cerrahi tedavi kombinasyonudur. Cerrahi tedavide kist eksizyonu, parsiyel veya total nefrektomi yapılır. Medikal tedavide albendazol ve prazikuantel kullanılır. Medikal tedaviye preop dönemde başlanıp, postop dönemde de devam edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü : Türkiye'de Verem Savaşı 2019 Raporu. Ankara 2020
2. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, editors. Campbell-walsh-wein urology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 1307-1332
3. Muneer A, Macrae B, Krishnamoorthy S, Zumla A. Urogenital tuberculosis — epidemiology, pathogenesis and clinical features. Nat Rev Urol. 2019 Oct;16(10):573– 98.
4. Özden C, Memiş A. Turkiye Klinikleri J Urology-Special Topics. 2018;11(2):82-91
5. Smith and Tanagho's General Urology 19th ed. p. 229-242
6. Barsoum RS. Urinary Schistosomiasis: Review. Journal of Advanced Research. 2013 Sep;4(5):453–9.
7. Hassouna T, Banakhar MA, Hassouna M. Genital Filariasis Review. Curr Bladder Dysfunct Rep. 2013 Sep;8(3):181–5.
8. Merdin A, Ogur E, Cicek Kolak C, Avci Merdin F, Gunseren F, Inan D, et al. Renal Cyst Hydatid. TurkiyeParazitolDerg. 2014 Oct 10;38(3):190–3.

Üretrit / Epididimoorşit

Ali ÇİFT, Ali AYYILDIZ

103 Bölüm

ÜRETRİT

Üretrit, genellikle cinsel yolla bulaşan bulaşıcı patojenlerin neden olduğu üretrayı içeren inflamatuar bir durumdur. Enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan kökenli olabilir. Çeşitli mikroorganizmalar enfeksiyöz üretrite neden olabilir.

Epidemiyoloji, etiyoloji ve patogenez

Enfeksiyöz üretrite tipik olarak cinsel yolla bulaşan bir patojen neden olur; bu nedenle, çoğu vaka genç, cinsel olarak aktif erkeklerde görülür. Enfeksiyöz üretrit gonokokal üretrit (GÜ) ve gonokokal olmayan üretrtit (NGÜ) şeklinde sınıflandırılır. GÜ'ye neden olan en sık tanımlanan etken Neisseria gonorrhoeae'dir. Neisseria gonorrhoeae Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da, özellikle kentsel alanlarda ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyon (CYBE) kliniklerinde nispeten yaygın bir üretrit nedenidir. Dikkat çekici bir şekilde, cinsel yolla bulaşan diğer patojenlerle koenfeksiyonları yaygındır. NGÜ'ye neden olan en yaygın etken Chlamydia trachomatis, ikinci en yaygın etken Mycoplasma genitalium'dur. NGÜ'nün daha az yaygın nedenleri arasında Ureaplasma urealyticum, Trichomonas vaginalis, Herpes simpleks virüsü (HSV), Haemophilus vaginalis ve adenovirüsler yer alır. Ancak, tüm NGÜ vakalarının neredeyse yarısının spesifik bir etiyolojisi yoktur.

Klinik

Gonokoklar erkekte en sık üretrit ve epididimite, kadınlarda ise servisit ve pelvik inflamatuvar hastalığa sebep olur. Gonorede kuluçka süresi değişkendir fakat tipik olarak gonokokal üretrit maruziyeti sonrasında 4 ile 7 gündür. Kadınlarda enfeksiyon çoğunlukla hafif seyrederken, tedavi edilmemiş erkekelerde prostatit ve seminalvezikülit gibi lokal komplikasyonlara neden olabilir. Erkeklerde en sık görülen semptomlar özellikle sabah görülen berrak renkten mukopürülan renge kadar değişen üretral akıntı ve hafif dizüridir. Fizik muayenede üretral akıntı görülür veya üretra biraz sıkılarak akıntı elde edilebilir. Meatal ödem, kızarıklık, penil üretral hassasiyet

sık görülen bulgulardandır. Sadece %15 gibi bir oranda asemptomatik veya hafif üretral kaşıntı olabilir. Gonokokal tonsillo-farenjit ve anorektal infeksiyonlar sıklıkla homoseksüel ve biseksüel erkeklerde görülür

NGÜ'lerde çoğunlukla enfekte partner ile ilişkiyi takiben 7-21 günlük inkübasyon peryodunu takiben üretrit gelişir. Genellikle üretral akıntı, kaşıntı ve dizüri vardır. Akıntı daha çok mükopürülandır, ancak berrak ve hafif vizközde olabilir. Meada eritem, hassasiyet ve penisi sıvazlamakla özellikle sabahları gelen akıntı NGÜ sık görülen bir bulgudur. Bazen de meada kabuklanma ve iç çamaşırı lekelenme tarzında akıntı bulunabilir.

Bununla birlikte, üretrit laboratuvar kanıtı olan tüm erkeklerin semptomları yoktur. Laboratuvarda belgelenen GÜ vakalarının yüzde 5-10'u ve NGÜ'lü erkeklerin yüzde 42'sine kadarı asemptomatiktir

Tanı

Avrupa Üroloji Birliği (EAU) Kılavuzuna göre semptomatik hastalarda üretrit tanısı, aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığına göre yapılabilir:

- Muayenede mukoid, mukopürülan veya pürülan üretral akıntı saptanması.
- Üretral sürüntüden yapılan gram boyamada her yüksek büyütme alanı (HPF) başına ≥ 5 WBC saptanması
- Santrifüje edilmiş ilk işeme idrar örneğinden alınan tortuda ≥ 10 WBC/HPF varlığı veya ilk işeme idrarında pozitif lökosit esteraz testi.

Amerika Birleşik Devletleri'nde Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri üretrit teşhisi eşiğini, C. trachomatis'in neden olduğu üretrit için daha duyarlı olan yüksek büyütme alanı başına 5'den ziyade 2 WBC olarak değerlendirmektedir. Bunun aksine Avrupa kılavuzları üretrit tanısı için 5 WBC/HPFeşiğini önermeye devam etmektedir.

Eğer bu bulgulardan hiçbiri yoksa destekleyici semptomlarla seksüel olarak aktif erkeklerde şüpheli üretrit tanısı konulabilir. Çoğu klinikte tanı için ekipman bulunmayabilir. Bu durumlarda olası üretrit tanısı semptomlara, risk faktörlerine ve ilk idrardaki pozitif lökosit esteraz testine bağlı olarak konulabilir. Üretritten şüphelendiğinde veya tanı konulduğunda patojenin tanımlanması için ideal olan nükleik asit amplifikasyon (NAATs) testidir.

Polimorfonükleer lökosit (PMNL) ve mikroorganizma varlığını araştırmak için gram boyama yapılmalıdır. Üretral sürüntü örneği üretra içinden alınmalıdır. Kalsiyum alginatlı çubuk üretradan en az 2 cm ilerletilip nazikçe 360 derece döndürülür daha sonra sürüntü temiz bir lam üzerine alınarak gram boyama için kurumaya bırakılır. Üretral sürüntüde metilen mavisi ile boyama gram boyamaya oranla daha hızlı sonuç verebilir. N. gonore metilen mavisi ile boyamada daha koyu mor bir renk almasına rağmen sonuçlar gram boyama ile benzerdir. N. gonore, C. trachomatis ve M. genitalyumun ayırt edilmesinde idrar NAATs testi yapılmalıdır.

Gonokokal Üretrit

Gonoreye neden olan bakteri gram negatif, hareketsiz, sporsuz, tekli veya ikili koklar şeklinde bulunan Neisseria gonore'dir. Ku-

luçka süresi 3 ila 14 gün arasında değişir. Gonokoklar diğer neisserialar gibi oksidaz pozitiftirler ve dış ortamda üremek için özel besiyerlere ihtiyaç duyarlar. Enfeksiyonlar başlıca üretrada, rektumda, farenkste, endoservikste ve konjiktivanın silindirik epitel hücrelerinde gelişirler. Bazen de pelvikinflamatuar hastalığa, epididimoorşite ve invazyon göstererek bakteriyemiye neden olabilir.

GÜ teşhisinde hücre içi gram-negatif diplokoklarla PMNL'i gösteren bir erkek üretral numunenin pozitif gram boyaması, semptomatik erkeklerde N. gonorrhoeae için tanısal olarak kabul edilebilir. Düşük duyarlılığı nedeniyle, negatif bir Gram boyaması N. Gonorrhoeae enfeksiyonunu dışlamaz. Genitoüriner N. Gonorrhoeae enfeksiyonlarının tespiti için kültürler ve NAAT'ler mevcuttur. N. gonorrhoeae kültürleri üretral sürüntü gerektirirken NAAT'ler ilk işeme idrarı ve üretral sürüntüler üzerinde gerçekleştirilebilir. Daha yüksek duyarlılıkları nedeniyle, NAAT'ler artık N. gonorrhoeae ve C.trachomatis'i saptamak için tercih edilen yöntemdir. Bununla birlikte, belirli durumlarda, örneğin mevcut tedavi rejimlerine karşı gelişen direnci izlemek için N. gonorrhoeae kültürü önerilir.

Gonore tanısı konan tüm hastalar, klamidya, sfilizve HIV gibi diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar için test edilmelidir. Gonore teşhisi konan hastalara, tedaviden sonra 7 gün boyunca ve tüm seks partnerleri yeterince tedavi edilene kadar cinsel aktiviteden kaçınmaları söylenmelidir. Semptomların başlangıcından önceki 60 gün içinde cinsel temasta bulundukları tüm seks partnerleri, değerlendirme, test ve olası tedavi için sevk edilmelidir.

GÜ tedavisinde etkinliği artırmak ve sefalosporinlere karşı artan direnci engellemek için farklı etki mekanizmalarına sahip iki antimikrobiyalin kullanıldığı bir kombinasyon tedavisi önerilir. Seftriakson 1 g intramüsküler veya intravenöz, azitromisin 1 g oral tek doz birinci basamak tedavi olarak kullanılmalıdır. Azitromisin, diğer antimikrobiyallere kıyasla olumlu duyarlılık oranları, tek doz rejimine iyi uyumu ve bir C. trachomatis koenfeksiyonu olasılığı nedeniyle önerilir. Azitromisin alerjisi durumunda yerine seftriakson veya sefiksim ile kombinasyon halinde doksisiklin 100 mg oral günde iki kez 7 gün kullanılabilir. Seftriakson'a alternatif bir rejim olarak 400 mg'lık bir oral sefiksim dozu önerilir; ancak, daha az elverişli farmakodinamiğe sahiptir ve direncin ortaya çıkmasına neden olabilir.

GU tedavisi için bir dizi alternatif rejim incelenmiştir. gentamisin 240 mg intramüsküler tek doz artı azitromisin 2 g oral (n=202) tek doz ve gemifloksasin 320 mg oral tek doz artı oral azitromisin 2 g oral tek doz kombinasyonu ile, sırasıyla %100 ve %99,5 mikrobiyolojik iyileşme oranları bildirilmiştir. GÜ'li erkeklerde azitromisin monoterapisi, makrolid direnç oranlarını artırmadaki etkisi nedeniyle genellikle önerilmemektedir. Ürogenital gonore enfeksiyonlarında; spektinomisin 2 g intramuskuler tek doz %96'nın üzerinde mikrobiyolojik iyileşme oranları göstermiştir, bu nedenle; mümkün olduğunda geçerli bir tedavi alternatifi olabilir (Tablo 1).

Nongonokokal Üretrit

Klamidya; etken C. Trachomatis'tir. D, E, F, G, H, I, J ve K virülan serotipleri vardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık bildirilen bulaşıcı hastalıktır ve 24 yaşından küçük kişilerde en yüksek prevalansa sahiptir. 3 ila 14 gün arasında bir kuluçka süresi vardır. C. Trachomatis epididimit ve Reiter sendromuna da neden olabilir. Kadınlarda çıkan klamidyal enfeksiyonlar fallop tüplerinde skarlaşmaya, pelvik inflamatuar hastalığa, pelvik ağrıya ve infertiliteye yol açabileceğinden, tanı ve tedavi aynı zamanda kadın partnerlerine bulaşmayı önlemeyi amaçlamaktadır. Gonorede olduğu gibi, erkeklerde C. trachomatis'i saptamak hem üretral sürüntü hem de NAAT'ler yoluyla yapılabilir. İlk işeme idrarı kullanılarak yapılan NAAT'leri erkeklerde C. Trachomatis enfeksiyonlarını saptamak için en hassas testtir ve bu nedenle önerilen testtir.

Mycoplasma Genitalium; ilk olarak 1980'lerin başında tanımlanmıştır. NGÜ vakalarının %15 ila %20'sinden, klamidyal olmayan NGU vakalarının %20 ila %25'inden ve kalıcı veya tekrarlayan üretrit vakalarının yaklaşık %30'undan sorumludur. Bulaşma esas olarak doğrudan genital-genital mukozal temasla olur. Anorektal örneklerde tespit edilmiş ve bu nedenle penil-anal cinsel temastan bulaşma tespit edilmiştir. Oral-genital bulaşma, orofarenkste azalmış M. Genitalium konsantrasyonu göz önüne alındığında daha az olasıdır. M. genitalium için kültürler 6 aya kadar sürebilir ve bu nedenle çok az laboratuvar klinik izolatları kurtarabilir. M. genitalium hücre duvarına sahip olmadığı için gram boyanamaz. M. genitalium-spesifik nükleik asidi (DNA veya RNA) tanımlayan NAAT'ler, tanı için klinik olarak yararlı olan tek yöntemdir. Ne yazık ki, NAAT tahlilleri ticari olarak mevcut olmasına rağmen, hiçbiri FDA tarafından teşhis amaçlı kullanım için onaylanmamıştır. Onaylanmış tanı testlerinin olmaması nedeniyle, kalıcı veya tekrarlayan üretrit vakalarında M. genitalium'dan şüphelenilmelidir. M. genitalium için antimikrobiyal direnç oldukça yaygın hale gelmiştir. M. genitalium testi pozitif çıkan hastalara tedavileri tamamlanana ve semptomlar düzelene kadar cinsel ilişkiden kaçınmaları tavsiye edilmelidir. Seks partnerleri, NGÜ'lü hastalar için kılavuzlara göre yönetilmelidir.

Ureaplasma urealyticum; özellikle birkaç cinsel partneri olan genç erkekler arasında, NGÜ ile zayıf bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, tanımlanabilir başka patojeni olmayan erkeklerde düşünülmelidir.

Trichomaonas Vajinalis; erkeklerde üretrayı, kadınlarda hem üretrayı hem de vajinal ve vulvar bölgeyi enfekte eden kamçılı bir parazittir. T. vaginalis görülme oranları yaş ve coğrafyaya göre %2 ile %13 arasında değişmektedir. NAAT'ler, erkeklerde kullanım için FDA onaylı olmasa da, T. vaginalis teşhisi için ıslak kültürlerin yerini almaktadır. Üretritli hastada T. Vaginalisin izolasyonu biraz zordur. NAAT testi idrar veya üretral örneklerde T. vaginalis izolasyonu için optimal tanı koyucu bir testtir. Yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir.

NGÜ tedavisinde tanımlanmış bir patojen olmadığında birinci basamak tedavi olarak, doksisiklin 100 mg oral günde iki

kez yedi gün kullanılmalıdır. Alternatif olarak, birinci gün azitromisin 500 mg oral tek doz ve sonraki günlerde azitromisin 250 mg 4 gün kullanılabilir. Bu rejim, azitromisin 1 g tek doz tedavisinin makrolid direncinin artmasıyla ilişkili olduğu M. genitalium enfeksiyonları için azitromisin 1 g tek doz ile karşılaştırıldığında daha iyi etkinlik sağlar. Makrolide dirençli M. genitalium saptanırsa, 400 mg moksifloksasin yedi ila on dört gün süreyle kullanılabilir. Hem azitromisin hem de moksifloksasin tedavisinden sonra başarısızlık durumunda, pristinamisin (Fransa'da kayıtlı), M. genitalium'a karşı belgelenmiş etkinliği olan tek antimikrobiyal ajandır. Rusya'da on gün boyunca günde üç kez 500 mg josamisin kullanılmaktadır, ancak makrolid dirençli suşları yok etmeyecektir.

Klamidyal üretrit için azitromisin 1 g tek doz ve yedi gün boyunca günde iki kez 100 mg doksisiklin etkili seçeneklerdir. Ofloksasin veya levofloksasin gibi florokinolonlar, yalnızca diğer ajanların kullanımının mümkün olmadığı seçilmiş vakalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir.

U.ürealitikum enfeksiyonları için, yedi gün boyunca günde iki kez 100 mg doksisiklin etkinliği azitromisin 1 g tek doz tedavi benzerdir. T. vaginalis'in neden olduğu üretrit için, birinci basamak tedavi olarak oral metronidazol veya tinidazol 2 g tek doz önerilir (Tablo1).

Kalıcı veya Tekrarlayan Nongonokkal Üretrit

Kalıcılık veya tekrarlama, tamamlanmış tedavi rejimine direnç, ilk tedavi rejimine uyumsuzluk veya tedavi edilmemiş bir cinsel partnere yeniden maruz kalmanın bir sonucu olabilir. Dirençli M. genitalium ve/veya T. Vaginalis enfeksiyonu düşünülmelidir. Test için bir idrar örneği gönderilebilir. Kalıcı semptomları olan erkeklerde, ürolojik değerlendirme genellikle üretrit için spesifik bir neden belirlemez. Dikkat edilmesi gereken noktalardan biri, lokalize üretritin aksine, pelvisin başka bir yerinde kronik pelvik ağrı sendromunu gösterebilecek hiçbir ağrı olmadığından emin olmaktır (Tablo 1).

Hastalık yönetimi

Şiddetli üretrit için tanı konulduktan sonra ampirik tedavi başlanmalıdır. Hastaların semptomları hafifse, NAAT'lerin sonuçlarına göre yönlendirilen gecikmiş tedavi önerilir. Risk altındaki tüm cinsel partnerler, hasta gizliliği korunarak değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir.

Takip

Hastaların tedavilerinin tamamlanmasından sonra semptomların devam etmesi veya tekrarlaması sözkonusu olduğunda patojen eradikasyonunun kontrolü için hastalar dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Hastalara, semptomlarının düzelmesi ve cinsel partnerlerinin yeterince tedavi edilmesi koşuluyla, tedaviye başladıktan sonra yedi gün boyunca cinsel ilişkiden kaçınmaları talimatı verilmelidir. Raporlama ve kaynak izleme, ulusal yönergelere uygun olarak ve gerektiğinde zührevi hastalıkları uzmanlarıyla işbirliği içinde yapılmalıdır. Yeni bir cinsel yolla bulaşan hastalık teşhisi konan kişiler, sifiliz ve HIV dahil olmak üzere diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar için test yaptırmalıdır.

Tablo 1. Üretrit için antimikrobiyal tedavi için önerilen rejimler

Patojen	Antimikrobiyal	Dozaj ve Tedavi Süresi	Alternatif rejimler
Gonokokal enfeksiyon	Seftriakson Azitromisin	1 gr im veya iv TD 1 gr oral, TD	• Sefiksim 400 mg oral TD + • Azitromisin 1 g oral TD Sefalosporin alerjisi durumunda: • Gentamisin 240 mg im TD + Azitromisin 2 g oral TD • Gemifloksasin 320 mg oral TD + Azitromisin 2 g oral TD • Spectinomycin 2 g im TD • Fosfomisin trometamol 3 g oral, 1., 3 ve 5. günlerde Azitromisin alerjisi durumunda, seftriakson veya sefiksim ile kombinasyon halinde: • Doksisiklin 100 mg 2x1 oral 7 gün
Gonokokal olmayan enfeksiyon (Tanımlanmamış patojen)	Doksisiklin	100 mg 2x1 oral 7 gün	• Azitromisin 500 mg oral 1. gün + 250 mg oral 4 gün
Klamidya enfeksiyonları	Azitromisin veya Doksisiklin	1.0-1.5 g oral, TD 100 mg 2X1, oral, 7 gün	• Levofloksasin 500 mg oral 1x1, 7 gün • Ofloksasin 200 mg oral 2x1, 7 gün
Mikoplazma genitalium	Azitromisin	500 mg oral, 1gün, 250 mg oral, 4 gün	Makrolid direnci durumunda: • Moksifloksasin 400 mg 1x1, 7-14 gün
Ureaplasma urealyticum	Doksisiklin	100 mg 2X1, oral, 7 gün	• Azitromisin 1.0-1.5 g oral TD
Trikomonas vajinalis	Metronidazol Tinidazol	2 gr oral, TD 2 gr oral, TD	• Metronidazol 500 mg oral 2x1, 7 gün
Kalıcı gonokokal olmayan üretrit			
Birinci basamak doksisiklinden sonra	Azitromisin + Metronidazol	500 mg oral 1 gün, 250 mg oral 4 gün 400 mg 2x1 oral 5 gün	Makrolid dirençli *M. genitalium* tespit edilirse • Azitromisin yerine moksifloksasin
Birinci basamak azitromisinden sonra	Moksifloksasin + Metronidazol	400 mg 1x1oral, 7-14 gün 400 mg 2x1 oral, 5 gün	

TD = tek doz; İV = İntravenöz; İM =İntramuskuler.

EPİDİDİMİT VE ORŞİT

Epididimit

Epididimin inflamasyonudur. Akut veya kronik (en az 3 ay süreyle ağrı ve/veya rahatsızlık semptomları), enfeksiyöz ya da non-enfeksiyöz olabilir. Enfeksiyöz etkenler daha sık bakteriyel olmakla birlikte viral, fungal ve parazitik olabilirken non-enfeksiyöz etkenler idiopatik, travmatik, otoimmün durumlardır.

Akut epididimit

Ayakta tedavi gören yetişkinlerde skrotal ağrının en yaygın nedenidir. Ağrı ve şişlik tipiktir. Epididimdeki şişlik testise de yayılabilir. Sprematik kord kalınlaşmış ve hassastır. İlerlemiş vakalarda daha çok testiste ağrı ve şişliğin eşlik ettiği epididimoorşit şeklinde ortaya çıkar. Enfeksiyonun kaynağı genelde üretra, mesane ve daha nadiren prostat enfeksiyonlarıdır. Etken mikroorganizmalar hastanın yaşına bağlıdır. 35 yaş altındaki erkeklerde bakteriyel epididimitten sorumlu en yaygın mikroorganizmalar özellikle cinsel yolla geçiş gösteren Chlamidya trachomatis ve Neisseria gonorrheae'dir. 35 yaşın üzerindeki erkeklerin yanı sıra çocuklarda ise Escherichia coli'dir. Epididmitin daha az rastlanan etken patojenleri ise Ureaplasma türleri, Mycobacterium tuberculosis ve Brucella türleridir. İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüs'lü (HIV) hastalarda ise Cytomegalovirus ve Cryptococcus epididimit sebebi olabilir. Akut bakteriyel epididimit nadiren ciddi hastalığa yol açar. Genellikle yüksek ateşin eşlik ettiği şiş, ağrılı ve dokunmakla hassasiyetin olduğu epididim ve beraberinde idrar yolları enfeksiyonunun eşlik ettiği depolama işeme semptomları görülebilir. Cinsel yolla bulaşan epididimiti olmayan yaşlı erkeklerde risk faktörleri arasında prostat enfeksiyonu veya idrar yolu enfeksiyonu (İYE) öyküsü, idrar yoluna yakın zamanda cerrahi müdahale, bening prostat hiperplazisi (BPH) veya striktür gibi mesane çıkış obstrüksiyonu, sünnetsiz penis veya üriner sistemin doğuştan deformitesi ve immünosupresyon bulunur.

Tanı genellikle fizik muayene bulgularına dayanarak tanı konulur. Palpasyon ile epididimde hassasiyet, ağrı, sertlik ve şişlik tespit edilir. Skrotum cildinde kızarıklık ve reaktif hidrosel görülebilir. Beyaz kan hücresi (WBC) sayımı, alt üriner sistem semptomları olmasa bile ilk işeme idrarında lökosit esteraz, santrifüje edilmiş ilk işeme idrarından tortunun mikroskobik incelemesi, idrar kültürü ve antibiyogramı, üretral akıntısı olanlarda sürüntü kültürü ve nükleik asit amplifikasyon testleri yapılmalıdır. Akut epididimitli yaşlı erkeklerde, idrar retansiyonunun bir İYE nedeni ve ardından epididimit olduğunu dışlamak için işeme sonrası rezidü değerlendirmesi yapılmalıdır. Akut başlangıçlı testiküler ağrılı hastada skrotal renkli doppler ultrasonografi (RDUS) tanıda kullanılan başlıca radyolojik değerlendirme yöntemidir. Bununla aynı zamanda testis torsiyonu ayırıcı tanısı da yapılabilir. Cerrahi eksplarasyon ise şüpheli durumlarda testis torsiyonunu ekarte etmek için yapılmalıdır.

Ayırıcı tanıda testis torsiyonu, apendiks testis torsiyonu, kasık fıtığı, testis tümörü, varikosele bağlı ağrı, skrotal veya testis ap-

sesi, akut orşit ve/veya testis travması düşünülmelidir.

Tedavi etken patojene ve hastalığın şiddetine göre düzenlenir. Akut ateşli hastalar sıklıkla intravenöz hidrasyon ve parenteral antibiyotik tedavisi için hastaneye yatış gerektirir. Skrotal buz uygulaması, skrotal elevasyon ve non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar tedaviye yardımcıdır. Daha az şiddetli vakalar antibiyotikler, buz uygulaması ve skrotal elevasyon ile ayaktan tedavi edilebilir. Antimikrobiyal tedavi en olası patojene bağlıdır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) kılavuzları bunu üç gruba ayırır:

1. Muhtemelen cinsel yolla bulaşan enfeksiyonun (CYBE) neden olduğu akut epididmitte: Seftriakson 250 mg IM tek doz artı doksisiklin 100 mg günde iki kez 10 gün boyunca ağızdan;
2. Muhtemelen CYBE'nin ve enterik organizmanın (insertif anal seks uygulayan erkekler) neden olduğu akut epididmitte: Doksisiklin yerine levofloksasin 500 mg veya 300 mg günde iki kez 10 gün süreyle ağızdan
3. Muhtemelen sadece enterik organizmaların neden olduğu akut epididimitte: Levofloksasin (veya ofloksasin) tek başına önerilir.

Doğrulanmış klamidya veya gonore olan erkekler de HIV dahil diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar için test edilmelidir ve cinsel partnerleri de değerlendirme ve olası tedavi için sevk edilmelidir

Takipte belirtileri 72 saat içinde düzelmeyen erkeklerin yeniden değerlendirilmesi önerilir. Cerrahi tedavi gerektirecek bir enfeksiyonun apseye veya testis enfarktüsüne ilerlemesini ekarte etmek için klinik olarak yanıt vermeyen hastalarda takip ultrasonu gerekebilir. Artan florokinolon dirençli bakteri oranları göz önüne alındığında, duyarlılık açısından idrar kültürlerinin yakın takibi de önemlidir.

Kronik epididimit

Epididimin bir veya her ikisinde lokalize olan orkialjinin tanımına benzer (yani, en az 3 ay süreyle ağrı ve/veya rahatsızlık semptomları).

Etiyolojik olarak inflamatuar, postobstrüktif ve kronik epididimiyalji (nedeni bilinmeyen) olarak üç kategoride sınıflandırılması önerilmiştir. İnflamatuar gruptaki nedenler arasında klamidya kaynaklı enfektif, akut bakteriyel epididimit sonrası postenfektif, tüberküloz kaynaklı granülomatöz, amiodaron kaynaklı ilaç ve idiyopatik inflamatuar epididimit sayılabilir. AIDS'li hastalar ayrıca tüberküloz epididimit geliştirmeye eğilimlidir. Postobstrüktif grup, postenfektif veya postvazektomi dahil olmak üzere postenfektif veya post-cerrahi gibi konjenital, edinsel veya iyatrojenik obstrüksiyon ile ilişkili ağrıyı içerir.

Değerlendirmede anamnezde, akut epididimit için herhangi bir tedavi öyküsü sorgulanmalıdır. Bir Kronik Epididimit Belirti İndeksi yayınlanmıştır. Kanada epididimit sınıflandırmasında, inflamatuar kronik epididimit anormal şişme veya endurasyon ile ilişkilidir. Obstrüktifte endurasyon olabilir ve idiyopatik grupta veya epididimaljide epididim palpe edilebilir şekilde normaldir. Hastalar ayrıca testis ağrısı yaşayabilir. Tüberküloz epididimitine özgü başlangıç, epididimin ağrılı olmayan şişmesiyle bir-

likte olabilir. Skrotal kalınlaşma ve karakteristik bir fistül ile birlikte sistemik tüberküloz belirtileri ve skrotal kitle mevcut olabilir. Tüberküloz sıklıkla testisleri tutsa da, vakaların %45'inde yalnızca epididim enfektedir.

Laboratuvar testleri idrar tahlili, orta akım idrar kültürü ve antibiyogramı ve üretral akıntısı olan hastalarda CYBE'lere yönelik testleri içermelidir. Skrotal RDUS da dahil olmak üzere görüntüleme çalışmaları epididim ve testis tümörlerinin tanısında yardımcı olur. Hastalar ağrıya katkıda bulunan nörolojik problemler, özellikle lomber disk hastalığına işaret eden sırt ağrısı açısından değerlendirilmelidir.

Tedavide başlangıçta konservatif önlemler önerilir. Skrotal elevasyon ve sıcak kompresler faydalı olabilir. Tıbbi tedaviler kanıta dayalı çalışmalardan yoksundur. Antibiyotikler, NSAİİ, fitoterapi ve anksiyolitikler dahil olmak üzere birçok ilaç türü kullanılabilir.

Tüberküloz epididimitte tıbbi tedavi anti-tüberküloz antibiyotik rejimleri ile yapılır. Olağan rejim, en az 6 ay boyunca aynı anda 4'lü anti-tüberküloz ilacıdır. Bir apseyi boşaltmak için ameliyat gerekebilir veya kronik olarak enfekte olmuş bir epididim veya testisin çıkarılması gerekebilir. Tüm cerrahi işlemler, anti-tüberküloz ilaçları kullanırken yapılmalıdır. Tedavi süresi daha sonra çıkarılan dokunun histolojisine göre değerlendirilir. Ameliyat endikasyonu, 3 haftalık antitüberküloz tedaviden sonra skrotal kitlenin yanıt vermemesi veya boyutunun artmasıdır, testis veya epididimal bir maligniteyi dışlamak için inguinal bir insizyonla yapılmalıdır.

Kronik epididimitin zamanla sönecek kronik bir durum olduğuna inanılır ama bu yıllar hatta on yıllar alabilir. Epididimisin cerrahi olarak çıkarılması sadece tüm konservatif önlemlere rağmen hastalık devam ediyorsa hasta bu operasyon ile ilgili olarak ağrısının %50'sini dindireceğini kabul ediyorsa yapılabilir. Ancak daha iyi cerrahi sonuçlar post vazektomi ağrısı için yapılan epididimektomide bildirilmiştir.

ORŞİT

Akut orşit

Spesifik orşit ve viral orşite ayrılabilir. Spesifik orşit, hematojen yol da dahil olmak üzere çok çeşitli bulaşıcı hastalıklardan kaynaklanabilir. 35 yaş üstü orşitli ve epipidimo-orşitli erkeklerde en sık olarak gram negatif bakteriler, E. Coli ve Pseudomonas ile bakteriyel enfeksiyon vardır, Bildirilen diğer enfeksiyöz ajanlar arasında Treponema pallidum, M. Tuberculosis, Brucella, Filariasis spp. Candida dahil yaygın olmayan birçok etken bulunmaktadır. Viral orşite en yaygın olarak kabakulak virüsü neden olur. Kabakulak hastalığındaki olağan klinik senaryo, maruziyetten 2 ila 3 hafta sonra gelişen ve 2 veya 3 gün süren parotitin izlediği baş ağrısı, halsizlik ve miyalji prodromu. Orşit genellikle epididimit ve ateş ile ilişkilidir ve 1 hafta içinde düzelir. Testis atrofisi vakaların yarısında meydana gelir, oligospermi ve doğurganlığın azalması ile ilişkili olabilir. İnsan immün yetmezlik virüsü tip 1'dir (HIV-1), Epstein-Barr virüsü, HSV-tip2, Dang humması, çiçek hastalığı ve suçiçeği dahil olmak üzere birçok başka virüsün de testisleri enfekte ettiği bildirilmiştir.

Otoimmün orşit, testislerin anti-sperm antikorlarının (ASA) varlığı ile karakterize edilen otoimmün saldırganlığı olarak tanımlanır. Primer ve sekonder otoimmün orşit olarak sınıflandırılır. Primer otoimmün orşit öncelikle erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde bir problemdir. Sekonder otoimmün orşitin ana nedenleri genellikle birincil vaskülit, özellikle Behçet hastalığı, poliarteritis nodosa ve Henloch-Schönlein purpurası ile ilişkilidir. Testis, immün ayrıcalıklı bir bölgedir, ancak otoimmün orşitte kan testis bariyeri, IFN-g, IL-1, IL-6, IL-12 gibi proinflamatuar sitokinlerin artan üretimi ile T hücresi aracılı inflamatuar yanıt tarafından değiştirilir.

Granülomatöz orşit, testiste granülomatöz inflamasyon varlığı ile kendini gösterir ve tüberküloz, bruselloz, aktinomikoz, sifiliz, cüzzam ve sarkoidoz gibi birçok nedeni vardır. İdiyopatik granülomatöz orşit, kazeasyonsuz çok çekirdekli dev hücreli nonspesifik granülomatöz inflamasyon ile karakterize, nedeni bilinmeyen nadir bir inflamatuar durumdur. Tanı genellikle ultrasonda benzer olduğu için şüpheli malignite için orşiektomi sonrası konur. Hastalarda kronik ağrı olabileceği gibi ağrısız testis büyümesi de olabilir. Tıpkı prostatta tanımlandığı gibi, IG4 ile ilişkili inflamasyon, testis hücrelerini ve fibrozise neden olan perivasal dokuyu etkileyen skrotal içerik ağrısının nedeni olarak ortaya çıkmıştır. Sistemik IG4 hastalığı öyküsü olmayan erkeklerde idiyopatik granülomatöz orşit örneklerinde de IG4 pozitif hücreler bildirilmiştir. Orşite neden olabilen bir diğer inflamatuar durum ise malakoplaki'dir. Granülomatöz orşitten farkı, yoğun histiyosit infiltratı ve patognomonik Michaelis-Gutmann cisimcikleridir.

Tanıda orşitin değerlendirilmesi tıbbi öykü, cinsel öykü, son enstrümantasyon veya cerrahi ve önceki epizodları da içermelidir. Travma öyküsü alınmalıdır. Ağrının süresi, başlıca ayırıcı tanılardan birinin testis torsiyonu olduğu düşünüldüğünde önemlidir. Kabakulak ile uyumlu üst solunum yolu semptomları ve/veya parotit semptomları öyküsü oluşturulmalıdır. Bruselloz enfeksiyonunda ateş, terleme, baş ağrısı ve sırt ağrısı sık görülür. Sekonder otoimmün orşite neden olabilen çoklu durumların öyküsü hakkında da sorgulama yapılmalıdır. Fizik muayene, ateş ve taşikardi dahil sistemik tutulum belirtilerinin değerlendirilmesini içermelidir. Skrotumun muayenesinde genellikle hassas bir testis ve spermatik kord ortaya çıkar. Tüm hastalardan idrar kültürü alınmalıdır. İzole orşit tanısı alan hastaların %38.5'inde, epididmo-orşit tanısı alanların ise %37.5'inde idrar kültürü pozitif olarak bildirilmiştir. Özellikle epididim tutulumu olan cinsel yönden aktif hastalarda CYBE testi yapılmalıdır. Skrotal US ile görüntüleme, testis torsiyonunu orşitten ayırt etmeye ve testis tümörlerini ve apseyi tanımlamaya yardımcı olabilir.

Tedavide; enfeksiyöz orşit belirtileri olan hastalarda gram negatif üropatojenleri tedavi edecek antibiyotikler başlanmalı ve idrar kültürü sonucuna göre tedavi ayarlanmalıdır. CYBE şüphesi olan hastalarda, özellikle eşlik eden epididimitli genç hastalarda CYBE tedavisine başlanmalıdır. Kabakulak orşiti interferon ile tedavi edilebilir ancak testiküler atrofiyi her zaman önle-

Tablo 2. Epididimit ve orşit sınıflandırılması

EPİDİDİMİT	ORŞİT
Akut bakteriyel epididimit • Üriner trakt enfeksiyonuna sekonder • Cinsel yolla geçişli hastalığa sekonder	Akut bakteriyel orşit • Üriner trakt enfeksiyonuna sekonder • Cinsel yolla geçişli hastalığa sekonder
Non-bakteriyel enfeksiyöz epididimit • Viral, fungal, prazitik	Non-bakteriyel enfeksiyöz orşit • Viral, fungal, prazitik, riketsiyal
Non-enfeksiyöz epididimit • İdiyopatik • Travmatik • Otoimmün • Amiodaronla stimüle • Bilinen bir sendroma bağlı (Örn:Behçet hastalığı)	Non-enfeksiyöz orşit • İdiyopatik • Travmatik • Otoimmün
Kronik epididimit	Kronik orşit
Kronik epididimalji	Kronik orşialjia

mez. Sekonder otoimmün orşit, kortikosteroidler, azatioprin veya IV siklofosfamid gibi immünosupresif ilaçlar ve intravenöz immünoglobulin gibi sistemik ilaçlarla tedavi edilebilir. HIV'li erkeklerde tedavi, özellikle etken organizma olarak salmonella tanımlanmışsa, ilk antibiyotik tedavisini ve ardından bir idame baskılama periyodunu gerektirir. Semptomları düzelmeyen orşitli hastalar, torsiyon veya testis tümörünü ekarte etmek için takip edilmelidir. Hastalar ayrıca, akut ağrının 1 ila 3 gün içinde geçebilmesine rağmen, inflamasyona ait belirti ve bulguların 2 ila 4 hafta sürebileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Cerrahi tedavi torsiyondan şüphelenmedikçe nadiren endikedir. Spermatik kord blokajı bazen şidetli ağrıyı azaltmak için gerekli olabilir. Abse oluşumu nadirdir ve görülürse açık veya perkütan drenaj gerekir.

Kronik orşitte destekleyici tedavi verilir. Anti inflamatuvar ajanlar, analjezikler, destek ve ısı terapileri ve sinir blokları semptomları dindirmekte rol oynarlar. Yine epididimitte olduğu gibi orşiektomi diğer tüm yöntemlerin etkili olmadığı vakaların yarısında başarılı olabilineceği hastaya söylenerek endike olabilir.

KAYNAKLAR

1. Kristy McKiernan, Borawski. Sexually Transmitted Diseases. Campbell-WalshUrology, 12th edition. Editors: Alan W. Partin, Roger R. Dmochowski, Louis R. Kavoussi, Craig A. Peters, 2020:1251-1272
2. Michel Pontari. Inflammatory and Pain Conditions of the Male Genitourinary Tract: Prostatitis and Related Pain Conditions, Orchitis, and Epididymitis. Campbell-WalshUrology, 12th edition. Editors: Alan W. Partin, Roger R. Dmochowski, Louis R. Kavoussi, Craig A. Peters, 2020:1202-1223.
3. EAU Guidelines 2021 edition.
4. Uptodate series 2021. www. uptodate. com.
5. Yağcı F, Şen H. Üretrit/Epididimoorşit. Güncel Üroloji 2. Baskı; 2018. p 1077-80

Akut ve Kronik Prostatitler

Fikret ERDEMİR

104 Bölüm

Prostatitler erkeklerde benign prostatik hiperplazi ve taş hastalığı ile birlikte üriner sistem hastalıkları arasında en sık görülen üç patolojiden birini oluşturmaktadır. Erkek olgularda 50 yaş altında en sık tanı konulan üriner sistem hastalığı olarak bilinmektedirler. İlk olarak 1815 yılında Legneau tarafından ortaya konulmuştur. Geleneksel olarak prostat bezinin inflamasyonu olarak kabul edilmekle birlikte klinik pratikte oldukça geniş spektrumda yer alan semptom çeşitliliği, enflamasyon, prostat kökenli ağrı ve etiyopatogenezi tam olarak anlaşılmayan klinik tabloyu ifade etmek için kullanılmaktadır (1). İlk tanımlandığı zamandan günümüze kadar yaklaşık 200 yıl geçen prostatitlerin nedenleri, uygulanan tedaviler ve etiyopatogenezi konusunda özellikle son 20 yılda önemli ilerlemeler sağlandığı anlaşılmaktadır. Tüm prostatitli hastaların büyük bir kısmında etken patojenin gösterilememesi, klinik olarak prostatit tanısı konulan hastaların bir kısmının histolojik incelemelerinde prostatit tanısının gösterilememesi ya da histolojik olarak prostatit tanısı konulan hastaların bir kısmında hiçbir klinik yakınmanın olmaması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Hastaların sosyal yaşamlarını ciddi olarak etkileyen prostatitlerin yaşam kalitelerine olan olumsuz etkileri stabil olmayan anjina pektoris, akut myokard infarktüsü, aktif crohn hastalığı ve diyabetes mellitüs ile benzer olarak saptanmıştır (2). Prostatitlerin görülme oranı %8–40 arasında değişmektedir ve bir erkeğin yaşam boyu prostatit ya da prostatit benzeri bir yakınma geçirme olasılığı %25–50 arasında değişmektedir (3). Otopsi serilerinde bile bilinen prostat hastalığı olmayanlarda %44 oranında prostatit saptandığı bildirilmektedir (4,5).

Prostatitler, 1968 yılında Meares ve Stamey'in 4 tüp testini tanımlamalarından sonra 1974 yılında Dracht isimli araştırmacı tarafından 4 gruba ayrılarak sınıflandırılmışlardır (6,7). Dört tüp testinde 1. tüpe ilk 10 ml'lik idrar alınırken, 200 cc idrar yapımı sonrası alınan 10 cc'lik idrar 2. tüpü, yaklaşık 1 dakika süren prostat masajı sonrası alınan prostat sekresyonu 3. tüpü ve en son alınan 10 cc'lik idrarda 4. tüpü oluşturmaktadır. Bu değerlendirmede

Tablo 1. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Sınıflandırması

Kategori I	Prostatın akut enfeksiyonu
Kategori II	Prostatın kronik bakteriyel enfeksiyonu
Kategori III	Kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS): Standart yöntemlerle prostat içinde üropatojen bir bakteri olmadan kronik ürogenital ağrı olması
Kategori IIIA (İnflamatuvar)	Prostat masajı sonrası idrar sedimentinde, semende ya da prostat sekresyonunda belirgin lökosit (>10) bulunmasıdır.
Kategori IIIB (non-inflamatuvar)	Prostat masajı sonrası prostat sekresyonu, sediment ya da semende önemsiz sayıda lökosit (<10) bulunmasıdır.
Kategori IV	Herhangi bir yakınması olmayanlarda infertilite ya da prostat kanseri araştırması için yapılan incelemelerde semende ya da prostatik histolojik örneklerde lökosit veya bakteri bulunmasıdır.

Tablo 2. Dört tüp testinin değerlendirilmesi

Sınıflama	1. Tüp	2. Tüp	3. Tüp	4. Tüp
Kategori II	-	+/-	+	+
Kategori IIIA	-	+/-	+	+
Kategori IIIB	-	-	-	-

1. tüp üretra, 2. tüp mesane ve 3. ile 4. tüpte prostata karşılık gelmektedir. 1998 yılından itibaren ise Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından (NIH) 4 tüp testi esas alınarak yeni bir sınıflama yapılmıştır (Tablo 1 ve 2) (8).

Yeni sınıflama ile tanı aşamasında yaşanan zorluk ve karışıklıklar giderildiği gibi tedaviler de daha mantıklı bir temele oturtulmuştur. Bu sınıflamanın eksikliği ise ürologlar tarafından rutin olarak 4 tüp testinin yapılmaması olarak bildirilmektedir (8). Bu nedenle 1985 yılında Weidner ve Ebner tarafından 2 tüp testi ortaya atılmış ve bu test 1997 yılında Nickel tarafından popülarize edilmiştir (9,10). İki tüp testi prostat masajı öncesi orta akım idrarı ve prostat masajı sonrası ilk 10 cc'lik idrarın alınıp değerlendirilmesi esasına dayalı basit, ucuz, uygulaması kolay bir test olup %91 özgüllük ve duyarlılığa sahiptir

Bu sınıflamaya göre akut bakteriyel prostatitler %1-2, kronik bakteriyel prostatitler %4-5 oranlarında görülürken tüm prostatitlerin %90-95'ini oluşturan kronik pelvik ağrı sendromu/kronik prostatit (KPAS) tedavi ve etiyopatogenezindeki zorluklar ve belirsizlikler nedeniyle zor bir grubu oluşturmaktadır.

AKUT BAKTERİYEL PROSTATİT

Akut bakteriyel prostatit, prostat bezinde yaygın infeksiyon ve inflamasyon ile karakterizedir. Akut bakteriyel prostatitler, 20-40 yaş arası ve 60 yaş üstü olmak üzere iki kez pik yapmaktadırlar (11). Akut bakteriyel

prostatitin etiyolojisinde fimozis, üriner sisteme yönelik yapılan endoskopik girişimler, transüretral cerrahi girişimler, uretral darlıklar, prostatik obstrüksiyonlar, spesifik kan grupları, anal cinsel ilişki, uretral kateter varlığı, epididimit, prostat biyopsisi ve kondom kateter uygulamaları gibi faktörler bulunmaktadır (12-14). Bu faktörlerin varlığında assenden uretral enfeksiyon ya da infekte idrarın prostata reflüsü patogenezde önemli rol oynamaktadır. İntraprostatik reflü özellikle duktusların prostata yatay olarak açıldığı periferik zon civarında görülmektedir. İntraprostatik reflü radyolojik ve moleküler çalışmalarla gösterilmiştir. Patogenezde hematojen yol ile enfeksiyonun prostata ulaşması ve lenfatikler aracılığı ile rektumdan yayılması da önemli olabilmektedir (15). Akut prostatit için antibiyotiklerin yoğun olarak kullanılmadığı dönemlerde en sık etken *N. Gonore* olarak bildirilirken antibiyotik kullanımından beri en önemli etiyolojik etkenin gram (-) *E. Coli* ajanı (%65-80) olduğu bildirilmektedir. İkinci sıklıkla ise %10-15 oranında görülen *P. aureginosa*, *serratia, klebsiella, proteus mirabilis* gibi ajanlar gelirken *entereokoklar* %5-10 oranı ile 3. sıklıkta görülmektedirler. Anaerob ajanlar ile ilgili olarak literatürde birkaç çalışma yapılmış olmasına rağmen rolleri tam olarak bilinmemektedir. Benzer şekilde *stafilokok, klamidya, üreaplazma* ve *mikoplazma hominis* gibi ajanların hastalığın oluşumundaki rolleri tartışmalıdır. Sistemik granülomatöz enfeksiyonlarda veya immün yetmezliklerde *Mycobacterium tüberkülozis, Candida, Coccidioioides immitis, Blastomyces dermatitis* veya *Histoplasma capsulatum* gibi nadir patojenler etken olabilmektedir. Ayrıca, coğrafik bölgelere bağlı olarak *Brusella* gibi patojenlere de rastlanabilmektedir (16,17). Bütün bu etiyolojik etkenlere karşın akut bakteriyel prostatitin %90'ının spontan oluştuğu bildirilmektedir. Patogenezde mikroorganizmaların türlerinden başka p-fimbria ve tip 1 pililer gibi yapılarda (mannoz sensitif) önemli etkenlerdir. Dahası patojenite ile ilgili sfa/foc, hly, cnfl ve iroN genleri prostatit ile yakından ilişkili bulunmuştur. Mikroorganizmalar p-fimbria ve tip 1 pilileri yardımı ile membranlara tutunduktan sonra prostat bezinin derinlerine yerleşip agregat (biyofilm) oluşturarak antibiyotiklere daha dayanıklı hale gelmektedirler. Biyofilm; glikokaliks yapısında, jel formunda olup antibiyotiklerin bu yapıdan geçmesi oldukça zordur. Bir çalışmada sistit ve pyelonefritli olgularda %40 oranında görülen biyofilm oluşumunun prostatitlerde %63 olduğu bildirilmiştir (18). E.coli etkenlerinin çoğu sitolitik protein olan hemolizin sekrete etmektedir. Bu yapı inflamasyon, doku hasarı ve konakçı defans sistemini negatif etkilemektedir. Alfa hemolizin bu etkilerini hidrojen peroksit ve histamin salınımı aracılığı ile yapmaktadır (18). Ayrıca E.coli'de bulunan K antijeni ya da diğer adıyla kapsül polisakkariti bakteriyi konakçı immün sistem fagositozu ve kompleman aktivitesinden korumaktadır (18). *Neisseria gonorrhoeae* ise özellikle cinsel aktif erkeklerde gözönünde bulundurulmalıdır.

Akut bakteriyel prostatitte enfeksiyonun tipik sistemik bulguları olan ateş, terleme, halsizlik, bulantı-kusmaya ilave olarak prostatın uretra ile olan ilişkisinden dolayı; depolama ve boşaltım yakınmalarından

olan idrar yaparken zorlanma, idrar yapamama, ağrılı idrar, idrar yaptıktan sonra rahatlayamama, idrar kalibresinin azalması gibi yakınmalar, perineal ya da suprapubik ağrı (%38-81), artralji ve myalji, apseler, epididimit, sistit, bakteriyemi ve özellikle diabetes mellitüs, immün yetmezliği olan hastalar ve maligniteli hastalarda septik şok sözkonusu olabilmektedir. Fizik muayene daha çok ayırıcı tanıda önemlidir. Parmakla rektal muayenede prostatta ısı artışı, ödem ve hassasiyet saptanmaktadır. Bu yolla prostat sekresyonunun sepsis riski nedeniyle alınması kontraendikedir. Fizik muayenede ayrıca üriner retansiyonu gösteren glob vezikaleye ait bulgu görülebilir (19). Olguların %10'una yakınında infeksiyon, ödem ve inflamasyona sekonder üriner retansiyon görülebilmektedir. İdrar incelemelerinde sıklıkla lökositüri, piyüri, lökosit esteraz, nitrit, proteinüri, bakteriüri ve eritrositüri saptanmaktadır. İdrar dipstick testi nitrit ve lökosit için %95 pozitif prediktif değere ve %70 negatif prediktif değere sahiptir. Orta akım örneğinden alınan idrar kültürü pozitif olarak tespit edilir. Bu arada tüm prostatitlerin sadece %10-15'inde kültürde üreme saptandığı unutulmamalıdır. Kan tetkiklerinde lökopeni ya da lökositoz görülebilir. Serum prostat spesifik antijen (PSA) seviyeleri ciddi düzeyde artmasına rağmen, PSA seviyelerindeki düşme klinik iyileşmenin göstergesi değildir (20). Semen kültürü tanısal doğruluğu arttırmasına rağmen rutin pratikte sık olarak kullanılmamaktadır. Literatürde LDH ve imünoglobulinlerin spesifik olarak artacağı, ejakülatta C3, seruloplazmin ve PMNL-elastaz'ında artacağı ve bu belirteçlerin tanı da kullanılabileceği belirtilmektedir (21). Uretral sürüntü ya da ilk idrar sonrası kültür ile birlikte DNA amplifikasyon incelemesi cinsel aktif erkeklerde *N. Gonore* ve *C. Trachomatis* şüphesi açısından önemlidir. Bu olgularda ayrıca, akut inflamasyonu gösteren CRP ve eritrosit sedimantasyon hızı artmıştır. Akut prostatitli olgularda bakılan PSA seviyesi belirgin olarak artmıştır. Bu yükseklik 4-8 haftaya kadar sürebilmektedir (22). Ancak akut bakteriyel prostatitte rutin olarak PSA yapılması önerilmemektedir. Transrektal ultrasonografi (TRUS) incelenmesi ise ancak şüpheli durumlarda prostat taşları ve apselerin gösterilebilmesi açısından önem taşımaktadır. Pelvik BT ve MR gibi incelemeler ayırıcı tanı ile diğer patolojilerin ortaya konulmasında önemli olmaktadır. Rutin olarak yapılmamasına rağmen Doppler ultrasonografi incelemesi prostatitlerde kan akımının arttığını göstermektedir. Bununla birlikte normal USG görüntüsü genellikle ABP'yi elimine eder. Kan kültürleri ise hastaların %21'ine yakınında pozitif olarak seyretmektedir (23). Komplikasyonsuz akut bakteriyel prostatitin radyolojik görüntülemesinde, prostatta genişleme, prostatın etrafında ödem, ekojenitede azalma, heterojen görünüm, arteriyel akımda artma ve venöz kanla dolum vardır. Ayırıcı tanıda başta BPH olmak üzere glob yapan diğer nedenler ve üst üriner sistemin enfeksiyonları daima gözönünde bulundurulmalıdır.

Akut bakteriyel prostatitte semptomlar şiddetli değil, hasta oral alabiliyor ve genel durumu iyiyse oral antibiyotiklerle tedavi önerilir. Ancak, akut bakteriyel prostatitte tedaviye genel olarak kültür sonuçları çıka-

na kadar ampirik parenteral antibiyotik ile başlanır ve 24-48 saat sonunda klinik tablonun seyrine göre oral ilaçlar ile tedaviye 2-4 hafta devam edilir. Antibiyotik tedavisine genelde 2-6 gün içinde yanıt alınır. Hastanın ateşsiz olduğu 24-48 saatlik periyot sonrası, kan kültürü de negatif ise duyarlılık testlerinin sonucuna göre seçilen bir oral antibiyotik ile tedaviye geçilir. Tedavi süresi genelde 10-14 gün iken kinolon ve makrolidlere dirençli mikroorganizma varlığında 6 haftalık tedavi süresi tercih edilmelidir. Hastaların ortalama %70-86'sında kür elde edilebilmektedir. Burada tedavide birinci tercih kinolonlar iken ikinci tercih penisilinler, aminoglikozidler, ikinci ya da üçüncü kuşak sefalosporinler olarak bildirilmektedir. Florokinolonlar diğer antibiyotiklere göre prostatik dokuya daha iyi penetre olmaları ve enfeksiyon durumunda alkali olan ortamda daha iyi penetre olmaları nedeniyle ilk ajan olarak tercih edilmektedirler. Bu gruptaki ilaçlar gram (-) bakterilere çok etkili iken *P. Aeuroginosa* ve gram (+) bakterilere olan etkinliği değişkendir. Trimetoprim oldukça ucuz bir antibiyotik olmasına rağmen seksüel olarak aktif genç hastalarda *klamidya* ve *gonoreal* mikroorganizmalara etkili olan florokinolonlar özellikle tercih edilmelidir. Ayrıca trimetoprim zayıf bazik bir ilaç olduğundan enfeksiyon durumunda daha da alkali hale gelen seminal sıvıda yeterli konsantrasyona ulaşamaz. Trimetoprime direncin yüksek olduğu da unutulmamalıdır. Ağrı kesiciler, konstipasyon ve üriner retansiyon riskini arttırabileceğinden tercih edilirken dikkatli olunmalıdır. Özellikle vital bulgularda bozukluk, ateş, bulantı ve kusma gibi sistemik semptomlar, tedaviye yanıtsız ağrı, immün yetmezlik, DM, böbrek yetmezliği olan veya ürosepsis şüphesi mevcut hastalar ile kötü sosyal durumdaki hastalar ya da üriner retansiyon ve anlamlı oranda rezidüel idrar varsa hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidirler. Hastada glob vezikale var ise ince bir üretral kateter ile drenaj sağlanmalı ve rezidüel idrar miktarı fazla ise kateter yerinde bırakılmalıdır. Bu arada unutulmaması gereken nokta uretral kateterizasyon apse riskini arttırdığından glob durumunda daha çok suprapubik kateterizasyonun tercih edilmesi gerektiğidir (24). Kinolonların prostatik dokuya konsantrasyonlarının β-laktam ailesine göre 3-4 kat daha fazla olduğunu da unutmamalıyız (25). Bu arada antibiyotiklerin aminoglikozidlerle kombine edilebileceği ve yeterli sıvı verilmesinin de önemli olduğunu belirtmeliyiz.

Antibiyotik tedavisine rağmen 48 saat içerisinde şikayetlerde gerileme olmuyorsa prostat apsesi olabileceği düşünülerek pelvik BT ya da TRUS yapılmalıdır. Prostat apsesi daha çok üriner obstrüksiyon, immün yetmezlik, diabetes mellitus ve ileri yaş varlığında ya da üriner sisteme yapılan tanısal ya da girişimsel işlemler sonrası ortaya çıkmaktadır. Prostatik apse 1 cm ve altında ise antibiyotiklerle tedavi sürdürülmelidir. Antibiyotik tedavisine rağmen gerilemeyen olgularda ya da apse boyutu 1 cm'den fazla olan olgularda tedaviye yanıt iyi olmadığından antibiyotik baskısı altında transüretral ya da perineal yol ile apse drene edilmelidir (26,27). Apse drenajında başarı %75-100 arasında değişebilmektedir (26-28). Bu olgularda ağrı için NSAID ajanlar ilk sırada düşünülürken, alfa blokörler AÜSS'yi azalt-

mada etkin olabilmektedir (29). Biyopsi sonrası görülen akut prostatitler için ayrıca bir değerlendirme yapmak gerekmektedir. Buna göre biyopsi sonrası prostatitler %0.6-7 arasında görülebilmektedir (30,31). Biyopsi sonrası görülen prostatitlerde antibiyotik direnci %88'e kadar çıkabilmektedir (32). Bu olgularda ESBL pozitif mikroorganizma görülme olasılığı oldukça yüksek olduğu için ampirik olarak aminoglikozidler, imipenem ya da karbapenem gibi ajanlarla tedavi başlanmalıdır (33). Akut bakteriyel prostatitlerin %5-10'unun kronik bakteriyel prostatite dönüştüğü bildirilmektedir.

KRONİK BAKTERİYEL PROSTATİT

Kronik bakteriyel prostatit tüm prostatitlerin %2-5'inden sorumludur. Kronik bakteriyel prostatitler çoğunlukla 50 yaşından önce görülmektedirler (34). Prostatit semptomları ile gelen olguların ise %4-14'ünde KBP bulunmaktadır (35,36). Prostat bezi içerisine fokal olarak yerleşmiş bakterilerin neden olduğu tekrarlayan üriner sistem infeksiyonudur. Aynı enfeksiyon ajanının olması ve en az 3 ay sürmesi önemli bir kriterdir. Akut bakteriyel prostatitte olduğu gibi en önemli etiyolojik etken gram (-) mikroorganizmalardır (37,38). Buna göre tüm hastalarda *E. Coli* %75-80 oranında görülmektedir. İkinci sırada ise *Klebsiella, P. Aureginosa* ve P*roteus* gibi ajanlar yer almaktadır. Kronik bakteriyel prostatitte gram (+) etkenler önemsiz iken *M. Tüberkülozis, C. Albikans, C. İmmitis, B. Dermatitis* ve *H. Kapsulatum* gibi nadir saptanan ajanlar ancak immün yetmezlik gibi özel durumlarda ortaya çıkabilmektedirler. Prostatite neden olan etken mikroorganizmalarda hemolizin, nekrotizan faktör tip 1, pap GIII ve pap C gibi ürovirülan faktör ve genomik yapıların sistit ve pyelonefrit etkenlerine göre prostatitlerde daha fazla olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, prostatite yol açan *E. Coli'lerin* üriner traktta infeksiyon yapan diğer etkenlerden daha fazla biyofilm oluşturduğu, klinik ve deneysel çalışmalarla gözlenmiştir. Biyofilm oluşmasının bakteri kolonizasyonunu kolaylaştırdığı bilinmektedir. Biyofilm bakteriler tarfından oluşturulan glikokaliks tabakasıdır ve antibiyotik geçişine direnç göstermektedir. Semen veya prostatik sekresyon kültüründe *Corynebacterum seminale* gibi saprofit bakteriler üremekle beraber bu bakterilerin nadiren prostatite neden olabildikleri de bildirilmiştir (39).

Bakteriler haricinde kronik bakteriyel prostatitte diğer etiyolojik faktörler; çinko azlığı, büyük prostat taşları, intraprostatik reflü, genetik faktörler, otoimmün faktörler, vücut kitle indeksinin yüksek olması, seksüel aktivite, vazektomi, BPH ya da önceden geçirilmiş üriner infeksiyon ve kolonoskopi olarak sıralanabilirler (38). Genç erkeklerdeki tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarının en sık nedeni olduğundan, bir erkekte bir kez üriner sistem enfeksiyon tekrarı olması durumunda bakteriyel prostatit yönünden araştırma yapılmalıdır. Tanıda en önemli faktör tekrarlayan prostatit öyküsü iken hastalar akut ataklar arasındaki dönemde normal olarak görülmektedirler. Akut prostatitte olduğu gibi, depolama ve boşaltım yakınmaları, hematospermi, sırt ağrısı, skrotal ve perineal ağrı görülebilmektedir. Bununla birlikte sistemik infeksiyon bulguları ile ateş ve titreme genellikle bulunmamaktadır. Hastaların

yaklaşık yarısında ereksiyon veya ejakülasyon ile ilgili problemler ya da libido kaybı bulunabilmektedir. KBP'nin KP/KPAS'dan klinik olarak ayırımı yapılamaz. Bu iki kategori arasında sadece Meares-Stamey lokalizasyon testi ile ayırım yapılabilir.

Hastalar akut ataklar arasındaki dönemde normal olarak görülmektedirler. Fizik muayene çoğu zaman anlamlı bulgu vermez ve genellikle normal boyut ve kıvamdaki prostatı göstermesine rağmen, bazen de prostat büyük veya serttir. İdrar analizi genellikle normaldir. Seminal sıvıdaki sitrik asit yoğunluğu azalır. Dört tüp testinde elde edilen tüm örneklerin mikroskopisi ve kültürü yapılır. Bakteriyel prostatit tanısı için EPS ve/veya VB3'de, VB1 ve VB2'den en az 10 kat fazla bakteri bulunmalıdır. Dört tüp testinde prostat sekresyonunun mikroskobik incelenmesinde makrofajlar görülmesi tipiktir. Bundan başka prostatik inflamatuvar agregatların prostatik sekresyonda saptanması patognomonik olabilir. Akut sistitli ya da akut sistit şüphesi olan hastalarda mesane kaynaklı bakteriüriyi eredike ederken prostata az penetre olan nitrofurantoin gibi bir antibiyotikle 1-3 gün tedavi sonrası test tekrarlanmalıdır. KBP, prostat sekresyonunda varlığını sürdüren aynı mikroorganizma tarafından oluşturulan kronik veya sürekli alt üriner sistem enfeksiyon atakları ile karakterize bir hastalık olduğundan akut atak sırasında bakteriüri saptanabilmesine rağmen ataklar arasındaki dönemde mikroorganizmaları saptamak mümkün olamamaktadır. Yeni mikroorganizmaların saptanmasındaki zorluk veya tanıda kullanılacak mikrobiyolojik testlerin yokluğu nedeniyle klasik metodlarla yapılan incelemelerde bazı mikroorganizmalar saptanamaz. Bu durumlarda direkt immünfloresans testi gibi yöntemler ile bakteriyel antijenlerin saptanması, immünglobulin, IL-4, IL-6, IL-8, İL-10 gibi inflamatuar sitokinlerin ölçülmesi/PCR (polimeraz zincir reaksiyon), ENA (epitelyal nötrofil aktive edici faktör)-78 ölçülmesi veya LCR (ligaz zincir reaksiyonu) gibi mikroorganizmanın DNA'sını belirlemeye yönelik yöntemlerin kullanımı uygun olacaktır (38).

Genelde radyolojik görüntü spesifik olmadığından ve BPH ile karışabileceğinden görüntüleme yöntemlerine başvurmak gereksizdir. Ataklar arasındaki dönemlerde görüntüleme yöntemlerinde prostat dokusuna ait belirgin bir patolojik görüntü bulunmaz iken ataklar sırasında ABP'e benzer görüntüler oluşabilir. Bazen inflamasyon alanında zamanla gelişen distrofik kalsifikasyon ve fibrozis ile enfekte idrarın prostat duktuslarına reflüsünü yansıtması açısından daha spesifik bir görüntü oluşturan verumontanumun altındaki apikal periferal zon kalsifikasyonları izlenebilir. KBP'li hastalarda mutlaka komplike üriner enfeksiyon nedenleri araştırılarak kronik üriner enfeksiyona neden olan diğer patolojilerden ayırım yapılmalıdır.

Kronik bakteriyel prostatitte ampirik antibiyotik tedavisi başlanmamalı, kültür ve duyarlılık sonuçları mutlaka beklenilmelidir. Kronik bakteriyel prostatitte en önemli tedavi parenterale yakın etki gösterdikleri için oral antibiyotiklerin verilmesidir. Hastaların %95'inde hekime başvurduklarında daha önceden antibiyotik kullanım öyküsü bulunmaktadır. Toplam 4-6 haftalık antibiyotik tedavisi ideal yaklaşım olsa da bazı çalışmalarda 3 aya kadar antibiyotik teda-

visinin verilebildiği görülmektedir. Antibiyotik tedavisine yanıt genelde iyidir. Kronik prostatitlerde prostat sekresyonunda pH'ın alkali olduğu bilinmektedir. Bu durum antibiyotiklerin prostatik sıvı ve dokuya geçişine engel teşkil etmektedir. Bu nedenle hem alkali hem de asidik ortamda etki gösteren amfoterik antibiyotiklerden florokinolonlar ilk tercih olarak kullanılmaktadırlar (40). Bu tedavi ile başarı oranı %60-90, eradikasyon ise %67-81 arasında bildirilmektedir (14,40). Çalışmalar incelendiğinde yeni kuşak kinolon grubu ilaçlardan levofloksasin, lemofloksasin ve gatifloksasin kullanımının hem gram negatif hem de gram pozitiflerde etkinliklerinin %71.2 oranında olduğu bildirilmektedir. Toplam 18 randomize çalışmanın sistemik derlemesinde klinik ve mikrobiyolojik etkinlik açısından oral florokinolonların etkinliğinin birbirine yakın olduğu belirtilmiştir (41). Ayrıca kinolonlara ilave olarak *Serenoa repens* (saw palmetto), *Lactobacillus sporogenes* ve arbutin gibi ajanların verilmesi tek başına antibiyotik tedavisine göre semptomlarda daha fazla düzelme sağlayabilir (42).

Kronik bakteriyel prostatit için trimetoprim ajanının da sıklıkla kullanıldığı görülmekle beraber psödomonas, enterobakteri ve bazı enterokoklara etkisinin zayıf olduğu gözönünde bulundurulmalıdır. Trimetoprim ile bu oran %44-50 arasında bulunmuştur. Bu hastalık grubu için penisilin, sefalosporin, aminoglikozid ve nitrofurantoin kullanımının etkisiz olduğu ve tetrasiklin ile makrolidlerin ise *klamidya* ve *mikoplazma* gibi spesifik durumlarda kullanılabileceği bildirilmektedir (40). KP'de bundan başka genellikle antibiyotikler ile kombine edilerek verilen antiinflamatuvar ilaçlar, α-blokörler, kombine tedaviler ve sıcak oturma banyolarının kullanımı sözkonusu olabilmektedir. İntraprostatik antibiyotik uygulaması yapılmakla beraber sonuçlarının beklendiği gibi etkili olmadığı bildirilmektedir (43). Son dönemlerde kronik bakteriyel prostatit tedavisinde fosfomisinin başarı ile kullanıldığı ve kür sağladığı anlaşılmaktadır. Klinik çalışmalarda klasik tedavilere yanıt alınamamış olgularda 1 hafta boyunca günde 3 gr, ardından 48 saat arayla 6-12 hafta fosfomisin verilmesinin %73 oranında kür sağladığı bildirilmiştir (44). Bu başarı oranları pekçok çalışmada ortaya konulmuştur (45). Ayrıca florokinolon ya da trimetoprim sülfometoksazole dirençli ESBL üreten bakterilere karşı sefoksitin verilmesiyle %77 başarı elde edildiği bildirilmiştir (46). Ancak bu ajanın farmakokinetik özellikleri nedeniyle klinik pratikte kullanımı sınırlıdır. Sözkonusu etiyolojik faktör *Trichomonas vaginalis* ise metronidazol kullanımı uygun olacaktır (Tablo 3) (47).

Kronik bakteriyel prostatitte 2. en sık kullanılan ajanlar antiinflamatuvar ilaçlardır. Genellikle antibiyotikler ile kombine edilerek verilmektedirler. Kronik bakteriyel prostatitte alfa blokörlerin kullanımı ile %50-57 arasında başarı bildirilmiştir (48,49). Bununla birlikte rutin pratikte kullanımı için çok sayıda kontrollü-prospektif çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilebilir. Diğer tedavi modelleri, depolama yakınmaları için sıcak oturma banyoları ve antikolinerjik ajanların kullanımıdır. Kronik prostatitte probiyotiklerin diğer ilaçlara bağlı yan etkiyi azaltmak amacıyla verile-

Tablo 3. Kronik bakteriyel prostatit tedavisi

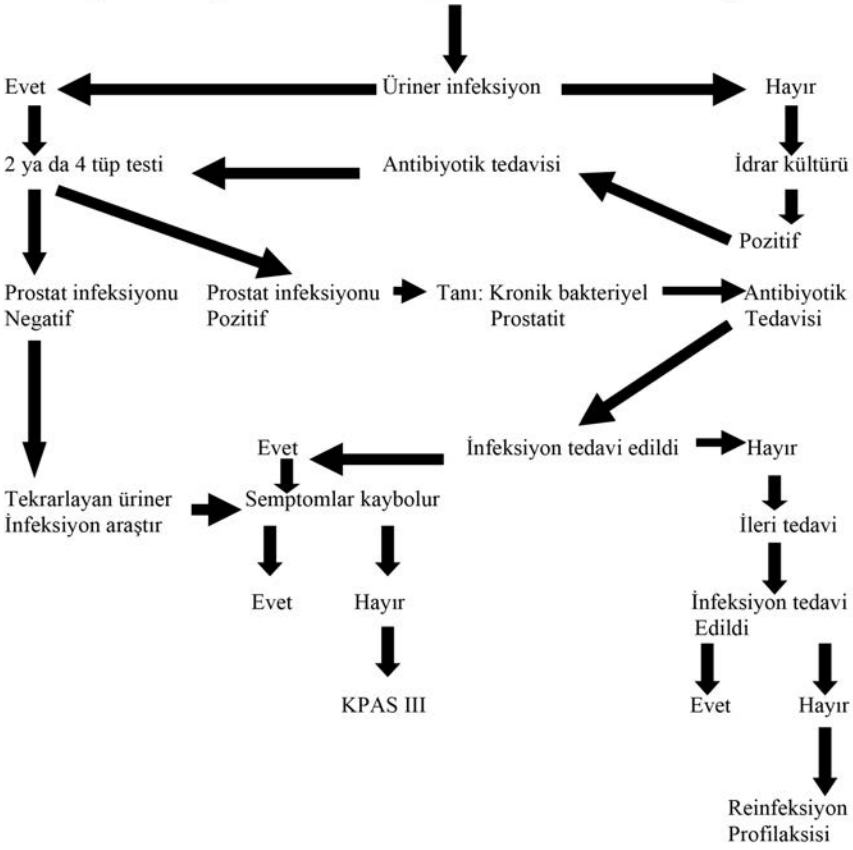
Antibiyotik	Doz	Süre	Açıklama
Florokinolon	Optimal oral günlük doz	4-6 hafta	
Doksisiklin	100 mg b.i.d	10 gün	Sadece *C. trachomatis* ya da mycoplasma infeksiyonlarında
Azitromisin	500 mg günlük	3 hafta	Sadece *C. trachomatis* infeksiyonlarında
Metronidazol	500 mg t.i.d.	14 gün	Sadece *T. vaginalis* infeksiyonlarında

bileceği belirtilmektedir. Medikal tedaviye yanıt alınamadığı durumlarda cerrahi tedavi düşünülmelidir. Buna göre transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) ile özellikle medikal tedaviye yanıt alınamayan hastalarda büyük prostat taşları da varsa %30-70 oranında başarı sağlandığı görülmektedir (50,51). Radikal prostatektomi de alternatif bir cerrahi model olarak klasik kitaplarda bahsedilse de günümüzde impotans ve inkontinans gibi komplikasyonları yanında yüksek morbiditesi nedeni ile rutin olarak uygulanmamaktadır. Ancak radikal prosattektomi uygulanması ile olguların %95'inde semptomların kaybolduğu bildirilmiştir (52). Termoterapi ise bazı çalışmalarda %73'lere varan başarı oranları bildirilsede kanıt düzeyi yüksek çalışmaların olmadığı anlaşılmaktadır (53). Prostat masajı prostatit tedavisinde sülfonamidler ile beraber ilk uygulanan tedavi yöntemi olsa da antibiyotik tedavisine bir üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir. Prostat masajını savunanlar bu yöntemle prostat kanallarının açılacağını ve dolayısı ile antibiyotiklerin daha iyi etki edeceğini iddia etmektedirler (54). Literatürde sık ejakülasyon yapmanında tedavide yerinin olduğu belirtilmektedir (55).

Antibiyotik tedavisi sonrası kronik bakteriyel prostatitte nüks %20-50 arasındadır. Bu durum sıklıkla antibiyotik direnci, biyofilm üretimi, prostattaki anatomik ya da fonksiyonel anomaliler ve hastanın tedaviye uyumunun iyi olmaması gibi faktörlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (56). Buna göre prostat büyüklüğü fazla olan ya da işeme sonrası rezidü idrarı fazla olanlarda florokinolon direncinin yüksek olduğu bildirilmiştir (57). Nüksün oluşumundaki bir diğer faktör prostat taşları olabilmektedir (58). Nüks olduğunda kültür tekrar edilmeli ve pozitiflik saptandığında oral antibiyotik tedavi verilmelidir. Tedavinin en az 6 hafta olmasına dikkat edilmelidir. Bazı çalışmalarda kombine antibiyotik tedavisi verilebileceği de belirtilmiştir (59,60).

Tedavi süresi 2-3 ay olan kronik prostatitte, yılda 3 veya daha fazla nüks gösteren hastalara 6 ay boyunca süpresif antibiyotik tedavisi verilmelidir. Burada yatmadan önce dörtte bir ya da yarı dozda trimetoprim-sülfametaksazol, trimetoprim, tetrasiklin, amoksasilin veya nitrofurantoin gibi tedaviler verilebilir (61,62). Antibiyotik dirençli olgularda faj terapisi yeni bir tedavi yaklaşımıdır (63,64). Bu tedavide bakteriyofajlar kullanılmaktadır. Bu tedavinin immünmodülatör ve antiinflamatuar olduğu belirtilmektedir (65). Bu tedavi ile başarı oranı %48 olarak bildirilmiştir (66) (Şekil 1).

Şekil 1. Kategori II. Kronik Bakteriyel Prostatit Tanı ve Tedavi Algoritmi



KRONİK PELVİK AĞRI SENDROMU (KPAS)

Tip III prostatit olarak bilinen kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu geleneksel olarak klinik pratikte tanı aşamasındaki zorluklar ve tedavi sonuçları açısından oldukça kompleks bir patolojiyi içermektedir. Ancak, tüm prostatitlerin %90-95'ine yakınını oluşturan KPAS'ın etiyopatogenezinde özellikle son 20 yılda ortaya çıkan gelişmeler nispeten tedavi ve tanı konusunda önemli ilerlemelerin klinik pratiğe yansımasına neden olmuştur. Özellikle son 20 yılda KPAS konusunda gerek moleküler, gerek doku düzeyinde gerekse de klinik ve deneysel anlamda çok sayıda çalışmanın yapıldığı görülmektedir. Erkeklerin yaklaşık %30-50'si yaşamları boyunca prostatit ya da prostatite benzer yakınmalar geçirmektedirler. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda KPAS prevalansının %2.7-16 arasında değişebildiği anlaşılmaktadır (67-74). Günümüz bilgilerine göre KPAS'ın yaşla birlikte görülme oranlarının giderek arttığı ve 35-50 yaş aralığında görülme riskinin 35 yaş öncesine göre yaklaşık 2-3 kat fazla olduğu bildirilmiştir (75). KPAS tanısı için hastaların belirttiği ağrı-

nın en az 6 ay boyunca var olması ve yılda bir ya da birden fazla atak geçirmesi gerekmektedir. Olguların yaklaşık %16.7'sinde, semptomlar yıl boyu sürerken %20'sinde yılda en az bir atak geçirildiği bildirilmektedir. Bu patolojide var olan ağrı ya da hassasiyet yaşam kalitesini bozan en önemli yakınmadır. Ağrı sıklıkla perine, skrotum ve perineal bölgede yer almaktadır. Ağrının kaynağı ya da lokalizasyonunun, hastalığın patogenezi ya da hastalığın şiddeti ile ilişkili olmadığını belirtmek gerekmektedir (75). Toplam 1563 olgunun incelendiği bir çalışmada perineal ağrı %63, testiküler ağrı %58, pubik ağrı %42, penis ağrısı %32, ejakülasyon sırasında ağrı %45 ve işeme sırasında ağrı ise %43 olarak bildirilmiştir (76). Tip III kronik prostatit/KPAS'ta başta idrar yakınmaları olmak üzere pek çok yakınma sözkonusu olmaktadır. Buna göre sık idrara çıkma, idrar yaparken zorlanma, kesik kesik idrar yapma, idrar kalibrasyonunda azalma, idrar yaptıktan sonra rahatlayamama, damlama gibi depolama ve boşaltım şeklinde kendini gösteren alt üriner sistem yakınmaları, kas ağrıları, psikojenik sorunlar, erektil disfonksiyon ya da ejakülasyon bozuklukları ve rektal yakınmalar sözkonusu olabilir. Bu yakınmalar içerisinde ağrılı ejakülasyon ya da ejakülasyon sonrası ağrı olması tipiktir. Kronik prostatitli olguların yaklaşık %77'sinde cinsel işlev bozuklukları görüldüğü bildirilmiştir (77,78). Bu hali ile hastalar ayrıntılı sorgulanmadığında ya da hasta tarafından ayrıntılı olarak anlatılmadığında, bir semptom kümesine yönelerek genel tablonun görülmesinden ziyade sadece BPH ya da üretral darlık, sadece üretrit, sadece rektal tümör, sadece cinsel işlev bozukluğu ya da nörolojik bir patoloji düşünülebilir. Yer yer bu olgularda yan ağrısı ve gastrointestinal semptomlarda tabloya eşlik ettiğinden farklı patolojiler üzerine yoğunlaşılabilir. Bir başka ifade ile ürolojik açıdan sadece birkaç semptomun öne çıkması, inkontinans ile uğraşan bir üroloji uzmanına nörojenik mesane ya da işeme disfonksiyonunu, tümör ile uğraşan bir uzmana rektal ya da üriner tümörü, genel üroloji uzmanına ya da endoüroloji ile uğraşan bir uzmana mesane boynu yüksekliği ya da BPH'ı ya da ağırlıklı olarak androloji ile ilgilenen bir üroloji uzmanına cinsel işlev bozukluğunu düşündürebilir (79). Aslında bütün bu yakınmalar tek bir hastalığın farklı yansımaları olarak ta ifade edilebilir. Bu anlamda araştırmacılar tarafından kar tanesi fenomeni (snowflake) bu durumu belirtmek için ortaya konulmuştur (80). Kar tanesi hipotezi temelinde ilk olarak Shoskes tarafından fenotipik özellikler kullanılarak UPOINTs sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemin geliştirilmesindeki amaç hastalığı daha iyi değerlendirerek uygun tedavilerin ortaya konulmasıdır. Bu sistemin uygulanabilirliği ve yararı çalışmalarda gösterilmiştir (80,81). Bundan başka UPOINT sisteminin tedavi başarısını arttırmada önemli olduğu söylenebilir.

UPOINTs sistemi

U – Üriner semptomlar
P – Psikososyal yakınmalar
O - Organ-spesifik yakınmalar
I – İnfeksiyon ilişkili yakınmalar
N – Nörolojik/sistemik yakınmalar
T – Kaslarda hassasiyet ve pelvik taban yakınmaları
S- Cinsel işlev bozukluğu

Yukarıda belirtilen tabloya göre 7 farklı sisteme ait yakınmaların olduğu anlaşılmaktadır. Teorik olarak bütün semptomlar bir hastada görülebilmesine rağmen klinik pratikte genellikle bir ya da birkaç semptomun hastalarda ortaya çıktığı anlaşılmaktadır. Ülkemizde Arda ve arkadaşları tarafından yapılan klinik bir araştırmada KPAS tanısı almış bir hastada ortalama 2.87 semptom görüldüğü bildirilmiştir (82). KPAS tanısının konulabilmesi için geniş bir bakış açısı ile semptomların biraraya getirilip farkındalık temelinde yaklaşılması gerekmektedir. KPAS tanısında iki önemli kriter, etken patojen ve genitoüriner lokal bir patolojinin olmamasıdır. Bu düşünceden hareketle uretra darlığı, mesane tümörü, prostat kanseri, uretra ya da mesane taşı, aktif üriner infeksiyon ve nörojen mesane gibi patolojilerin ekarte edilmesi gerekmektedir. KPAS tanısında her ne kadar etken patojenin olmaması ya da gösterilememesi temel kriter olsa da son yıllarda yapılan çalışmalarda bu durum sorgulanır olmuştur. Buna göre, geleneksel yöntemlerle bakılan klasik mikroorganizmaların ortaya konulamaması, bu patolojide mikroorganizma olmadığı anlamına gelmemektedir düşüncesi öne çıkmaktadır. Araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda normal flora da olmadığı belirtilen H. *Pilori, C. Trachomatis* ve *T. Vaginalis* başta olmak üzere pek çok mikroorganizmanın farklı yöntemlerle saptandığını belirtmektedirler (83,84). Bu araştırmacılar aynı zamanda son dönemde yaptıkları çalışmalarda KPAS'ta mikroorganzimalara ait 16S rRNA'nın %65-88 oranlarında saptandığını bildirmişlerdir (85-87). Bundan başka prostatitli olgularda geçmiş tıbbi hikayelerinde üriner sistem infeksiyonu öyküsü KPAS olmayanlara göre daha fazladır. Virüslerin prostatit etiyolojisinde yer almaları ile ilgili sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır (88,89).

KPAS'ın etiyolojisi ile ilgili geçmiş dönemde yapılan çalışmalara ait sınırlı bilgiler yer almaktaydı. Buna göre yaklaşık 100 yıl önce bu hastalığın nedenleri ve tedavisi konusunda karanlık bir tablo çizilerek kurtulmanın mümkün olmadığı bildirilirken özellikle son 10-20 yılda yapılan deneysel, moleküler ve klinik çalışmalar sonrası etiyopatogenez ve tedavi konusunda ciddi ilerlemeler sağlandığı görülmektedir (90). Etiyolojide üç önemli faktör intraprostaik reflü, işeme disfonksiyonu ve inflamasyon olarak kabul edilmektedir (91-95). Literatürde yapılan çalışmalarda konakçıya ait lokal faktörler, fimozis, güvenli olmayan cinsel ilişki, transüretral cerrahi girişimler, geçirilmiş uretral girişim ya da katater uygulamalarının etiyolojide rol alabileceği belirtilmiştir. Disfonksiyonel yüksek basınçlı işemenin etyopatogenezde önemli olabileceği görülmektedir. Yüksek basınçlı disfonksiyonel işemeye ikincil olarak intraprostatik duktal reflü oluşur ve sonuçta mikroorganizmalar, antijenler, lökosit, spermatozoa, ürat metabolitleri ve kreatininin eşlik ettiği inflamatuvar reaksiyon oluşarak ağrı reseptörleri ile patogenez başlatılmış olur. Özellikle periferik zon civarındaki kanalların uygun açısına bağlı olarak reflünün sözkonusu olabileceği bilinmektedir. İntraprostatik reflünün bir diğer etkisi prostatın savunma mekanizmasında bozulmaya neden olmasıdır. Prostatın sekretuvar mekanizmasının bozulması sonucu prostat sıvısının; fruktoz, sitrik asit, asit fosfataz, çinko, magnezyum ve kalsiyum

düzeylerinde azalma ve enfeksiyonlara karşı koruyucu rol oynayan pH, laktatdehidrogenaz 5/laktatdehidrogenaz 1 oranı ve seruloplazmin gibi inflamatuvar proteinler ve C3 düzeyinde artış olmaktadır. En önemli faktör disfonksiyonel yüksek basınçlı işemedir. Yapılan çalışmalarda hastaların %5-53'ünde işeme disfonksiyonlarının olduğu gösterilmiştir. Kirby ve arkadaşları mesane içine karbon parçacığı verdikleri hastalarda, bu karbon parçacıklarının prostat masajı sekresyonunda ve prostat biyopsisi veya cerrahisi sonrası prostat asini ve kanallarında yer aldığını göstermişlerdir (95). Klinik çalışmalarda KPAS'lı olguların ürodinamik incelemelerinde mesane çıkım obstrüksiyonu, detrusor aşırı aktivitesi, hiperestezi, detrusor sfinkter disinerjisi gibi suprasakral patolojilerde de görülebilecek bulgulara sahip oldukları bildirilmiştir (96). Bir çalışmada detrusor sfinkter dissinerjisinin %18.6 civarında görüldüğü bildirilmiştir (97). Perineal-pelvik nöral sistemde otonomik aşırı stimülasyon olmasının nöropatik ağrıya yol açabileceği belirtilmektedir. Mesane boynu disfonksiyonuna ikincil gelişen işeme bozukluğu bu patolojinin tedavisinde alfa blokörlerin kullnılmasına da temel teşkil etmektedir. Deneysel çalışmalarda da prostattaki inflamasyonun lumbosakral spinal bölge ile de ilişkili olmak üzere afferent sinirleri uyardığı ve sonuçta mesaneyi uyaran sinirlerde aktivasyona neden olduğu gösterilmiştir (98).

KPAS etiyolojisinde prostat taşları, nanobakteriler, genetik faktörler, pelvik taban kaslarındaki bozukluklar, obezite, çinko eksikliği ve testosteron düzeylerindeki değişikliklerin yer alabileceği bildirilmiştir. Bu patolojiler hücresel düzeyde sinyal mekanizmaları, immün yanıt, adrenerjik aktivitede değişiklik, ağrı algılanmasında değişiklik yapma gibi mekanizmalarla KPAS oluşumuna katkıda bulunmaktadırlar (99-105). Yukarıdaki etiyolojik faktörlerin varlığında bakteri ya da virüs benzeri mikroorganizmalar, idrar metabolitleri, yabancı protein ya da sperm gibi diğer etkenler mast hücreleri, endotoksinler, sitokin ve kemokinlerin aracılığı ile lökositlerinde içinde bulunduğu reaksiyonla inflamasyonu başlatmaktadırlar. İnflamasyona sekonder olarak periprostatik ya da prostatik reseptörler aracılığı ile spinal kanal ve santral sinir sistemine uyarıların taşındığı bildirilmektedir. Lokal olarak prostatta meydana gelen patoloji doku düzeyinde hassasiyet ve basınç oluşturmaktadır. Burada bahsedilen sitokinler ve kemokinler hücre sinyal molekülleridir ve gerek proinflamatuar, gerek inflamatuar gerekse de onarım sürecinde yer alan çok sayıda alt başlıkta incelenmektedir (106-110). Bu hücre sinyalleri aracılığı ile lökositler artmakta ve ekstraprostatik sekresyonda (EPS) saptanmaktadır. KPAS'ta sıklıkla periferal zondan başlayarak periüretral alana ulaşan inflamasyon sonrası glanüler atrofi, stromal fibrozis sözkonusu olabilmektedir. Prostatta meydan gelen inflamasyona bağlı olarak COX-2 ve bunun neticesinde PGE2 artışı, mast hücre ve mast hücre ilişkili TRKA ve sonrasında NGF artışı, TRPV1 ve bununla ilişkili olarak SP, CGRP, PACAP artışları ağrı ile ilişkili mediatörlerdir (111,112). Kan damarları, sinirler ve dış çevre ile ilişkide olan yüzeylerde yer alan ve dış madde girişine karşı savunma hattında ilk yer alan hücreler olarak bilinen mast hücreleri ağrı mekanizmasında esas rol oynamakta-

dır (113). Mast hücrelerinden salınan NGF oldukça önemlidir. Oluşan inflamasyon, doku hasarı ve NGF artışı ile seyretmektedir (113). Bu durum yeni sinir liflerinin oluşması ya da aktive olması anlamına gelmektedir. Bu ajanın ağrı seviyesiyle korele olduğu gösterilmiştir. NGF'nin termal ve mekanik uyaranlar sonrası sensitiviteyi arttırdığı, hiperaljeziye neden olduğu ortaya konulmuştur (114-116). Aβ lifleri inhibitör, Aδ-C lifleri stimülatör olarak bilinirken, KPAS'ta hepsinin stimülatör özellik kazandığı sessiz myelinsiz C fiberlerinin aktif hale gelerek SP, CGRP aracılığı ile ağrı ve hassasiyet oluşturduğu bildirilmektedir (117,118). KPAS tanılı hastalarda perineal duyarlılığın artmış olduğu bildirilmektedir. Bununla ilişkili olarak Korkmaz ve arkadaşlarının KPAS tanısı olan 17 olguyu 17 kontrol grubu ile kıyasladıkları çalışmada sinir ileti hızının anlamlı olarak arttığı bu sonuçların, santral sensitizasyonu desteklediğini belirtmişlerdir (118). KPAS olgularında meydana gelen patolojinin reseptör düzeyinde algılanması bir süre sonra santral ve periferik sinir sisteminde bazı değişiklikler meydana getirmektedir. Buna göre yeni akson bağlantıları olabileceği gibi beyinde iletişim ağının kontrol grubuna göre oldukça geniş olduğu bildirilmiştir. Öte yandan bu olgularda normal bireylerin normal uyaranlara gösterdiği standart hücresel nöronal tepkilerin aksine hiperaljezi olarak adlandırılan abartılı ağrı yanıtı oluşmakta ya da herhangi bir ağrılı uyaran olmadan ağrısız uyaranlara karşıda prastatodini denilen durum oluşmaktadır (119,120). Santral sensitizasyon, spinal seviyede cFos tarafından arttırılmaktadır (121). Bundan başka, inhibitör nöronların kaybının sözkonusu olabileceği aberan eksitatör sinaptik bağlantıların olabileceği belirtilmektedir. Bazı reseptörlerdeki nörotransmitterlerde fosforilasyon, sensitizasyonu değiştirerek aktivasyon eşik değerini düşürebilmektedir. İnflamasyona bağlı olarak ya da farklı nedenlerle kan spinal bariyerin bozulmasının spinal seviyedeki değişikliklerle ilgili olabileceği, spinal seviyede mikroglia genişlemesinin bunun göstergesi olduğu kabul edilmektedir. CCL3, IL-1β, Iba1 ve ERK1/2 gibi maddelerin artmasının nöron aktivasyon eşiğini düşürdüğü spinal seviyede P2X4R, BDNF artışı ve PAR2, cFos, Ca artışı olmasının moleküler düzeyde KPAS ile ilişkiyi açıklayabilecek nörotransmitterler olduğu kabul edilmektedir (122,123). Östradiol tafından oluşturulan rat prostatit modelinde artan matriks metaloproteinazların (MMP-2 ve MMP-7'nin) lökosit infiltrasyonu, epitelyal atrofi ve doku hasarından sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Spinal korddan biraz daha üst merkezlerin KPAS ile olan ilişkisi incelendiğinde; kortikal, bazal ganglion, talamik bölgeler ve anterior singulat girusun fonksiyonel MR incelemelerinde kontrol grubuna göre farklılıklar olduğu saptanmıştır. Yine bu incelemelerde mikroyapısal ilişki ve bağlantıların kontrol grubundan farklı olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca, gri madde beyaz madde oranlarında değişiklik görüldüğünün ve daha çok nörojenik ağrılarda kullanılan gabapentinin verilmesine yanıt alınmamasının nörolojik bir bozukluğu desteklediği belirtilmektedir. Prostatitli olgularda ağrısız uyaranların ağrılı olarak algılandığı allodini ile düşük ağrılı uyaranların şiddetli ağrılı olarak algılandığı hiperaljezi sözkonusu olabilmektedir.

Özetle kronik pelvik ağrı sendromunda ağrı nedenleri aşağıda belirtilmektedir.

1. Doku basıncının yüksek olması:
2. Semende ürat kristalleri
3. Nerve Growth Faktör: Nörojenik inflamasyon yapar ve C fiberlerini duyarlı hale getirir, duyusal nöronlarda substans P, CGRP seviyelerini artırır ve periferdeki NMDA reseptörleri aracılığı ile santral afferent nöronları etkileyip uzun süreli depolarizasyon yapar.
4. Oksidatif stres: İnflamasyon= oksidatif stres= PGE2 artışı= Endorfin azalır (ağrı azaltan ajan).
5. K+ kanal bozukluğu
6. İnflamasyona bağlı olarak artan mast hücreleri spinal nöronları PAR-2 (protease-activated receptor-2) reseptörleri aracılığı ile uyarır ve ağrı oluşur.

KPAS olgularının %88'ine yakınında pelvik taban hassasiyeti sözkonusu olduğundan fizik muayenede myofasial tetik noktaları olarak bilinen ağrılı kas bantlarının olduğu görülmektedir (124,125). Bu olgularda pelvik taban kaslarında nöromusküler hastalığın yansıması olarak kontraksiyon ya da relaksasyon açısından sorun olduğu anlaşılmaktadır (126,127). Etiyoljide ayrıca alkol ve sigara kullanımı ve spesifik kan grupları gibi faktörlerde yer alabilmektedir (128,129). KPAS ve ruh sağlığı ilişkisi oldukça tartışmalıdır. Bütün kronik hastalıklarda olduğu gibi KPAS'ın da kişilerin ruh sağlığını olumsuz olarak etkilediği, çok sayıda klinik çalışmada bildirilmiştir (129-131). KPAS ile birlikte mevcut depresyon benzeri tablonun prostatit tedavisinde direnç oluşturduğu da bilinmektedir (132). Psikojenik sorunların KPAS'ta ağrıyı başlattığı, devam ettirdiği, ağrı algısını arttırdığı, ağrı inhibisyonunu bozduğu, KPAS ve depresyonu olan olgularda IL-10, sitokinler, oksidatif stres seviyelerinin arttığı, kortizolün yüksek olduğu ve bu durumun hücresel-hümoral immüniteye negatif olarak etki ettiği belirtilmektedir (133-135). Bu olgularda anksiyetenin karıncalanma ve hissizlik şeklinde yakınmalara neden olması, sempatik sistemde anomali olduğunu göstermektedir. Psikojenik nedenler incelenirken katastrofik kişilik ya da düşünce yapısının önemli olduğunu vurgulamamız gerekmektedir. Buna göre saplantılı olarak adlandırılan ve "bu hastalık geçmeyecek", "tedavisi yok" gibi karamsar ve kötümser düşüncelere sahip kişilerde tedavinin son derece zor olduğu anlaşılmaktadır. Katastrofi, ağrının supresyonunu engelleyerek etki edebilmektedir. Bu olgularda UPOINT ile ağrı skorları daha fazla olabilmektedir (136,137). Son dönemlerde pek çok hastalıkta olduğu gibi KPAS etiyolojisinde de genetik sebepler incelenmiştir. Toplam 36 olguluk bir çalışmada sitokin polimorfizminin (düşük IL10) KPAS etiyopatogenezinde yer alabileceği bildirilmiştir (138). Bundan başka manganez superoksit dismutaz polimorfizmininde kronik pelvik ağrı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (139). Bir çalışmada, prostatit nedeniyle başvuran olguların yakınlarında da %23 oranında bu patolojin saptandığı dolayısı ile genetik nedenlerin ön planda düşünülmesi gerektiği belirtilmektedir (140). Fosfogliserat kinaz Xq11–Xq13 üzerinde lokalize metabolik bir enzimdir. Bu enzim geni androjen reseptörü ile yakından ilişkilidir. Prostatitli olgularda

bu enzimde genetik anomaliler saptandığı bildirilmiştir (141). Soğuk havaların vazokonstrüksiyon ve iskemiye yol açarak sinir iletim hızı ile kas kontraktil özelliklerini değiştirdiği ve buna bağlı olarak kronik prostatit ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bununla ilişkili olarak Hedelin ve arkadaşlarının 48 olguluk çalışmalarında ortanca yaşı 50 yıl olan olguların %31'i hastalığın soğukla başladığını, %83'ü soğuğun semptomları arttırdığını ve %63'ü sıcak banyo ile semptomlarının azaldığını bildirmişlerdir (142). Aynı araştırmacının ortalama yaşları 51 yıl olan 31 olgu üzerinde yapmış olduğu araştırmada kış döneminde semptomların 3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (143). Mesanede hücrelerdeki K^+ geçirgenliğinin değişmesinin ağrı ile ilişkili olduğu KPAS hastalarında da K^+ geçirgenliği olabileceği belirtilmektedir (144). Hassan ve arkadaşlarının yapmış oldukları klinik çalışmada potasyum duyarlılık test pozitifliği 31 olgunun %84'ünde saptanmıştır (145). Bu etiyolojik faktör tedavide verilebilecek bir ajan olan pentosan polisülfata temel oluşturmaktadır. Hastalıkta semptomların yiyeceklerle ilişkili olabileceği %47.4 oranında alkol, acılı yemekler, çay ve kahve tüketimi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (146). Kadınlarda ve erkeklerde normal işeme, kontinans ve cinsel fonksiyonlar açısından pelvik taban kaslarının normal olarak görev yapmasının son derece önemli olduğu bilinmektedir (147,148). Khorasani ve arkadaşlarının transabdominal USG ile yaptıkları çalışmada olduğu gibi KPAS'lı olgularda pelvik taban kasları mobilitesinin KPAS tanısı almayanlara göre daha az mobil olduğu bildirilmiştir (149). Bununla ilişkili olarak, pelvik taban kasları terapisinin, tedavi yaklaşımlarından biri olduğu görülmektedir (150). Fiziksel aktiviteninde kanda inflamatuar belirteçler olan CRP seviyelerini düşürüp antiinflamatuar etki ile KPAS olasılığını azaltabileceği yine fiziksel aktivitenin; endojen endorfin, dopamin ve serotoninerjik sistem üzerine olan olumlu etkileri ile KPAS olasılığını azaltacağı bildirilmiştir (151). Anderson ve arkadaşlarının çalışmalarında ise KPAS tanısı olan olgularda adrenokortikotropik hormonlar (ACTH) %30 daha düşük ve adrenal sensitivitenin daha fazla olduğu görülmüştür (152). Bir diğer çalışmada kortizol seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu düşük ACTH seviyesi ya da strese düşük ACTH seviyesi ile yanıt verildiği saptanmıştır (153).

Ürologlar arasında yapılması konusunda zaman zaman zorluklar ve tartışma olsa da kronik prostatitlerin ayırt edilmesi ve KPAS tanısı için 2 ya da 4 tüp testi mutlaka yapılmalıdır (154). Doğru tanı konulabilmesi için lokal ve sistemik patolojilerin değerlendirilmesi gerekmektedir. Tanıda, bu olgular ağrılı mesane sendromu ile karışabilirler. İşeme sonrası ağrının geçmesi ağrılı mesane sendromu için tipiktir. Bununla ilişkili şikayetlerin süresi, idrarda kanama olup olmadığı, taş düşürme öyküsü, yan ağrısı, yakın zamanda geçirilmiş aktif üriner enfeksiyon, geçirilmiş pelvik ve üriner sistem cerrahileri sorgulanmalıdır. Buna ilave olarak multipl skleroz, diabetes mellitus gibi sistemik ve metabolik hastalıklar ya da kronik ilaç kullanımı öyküsü araştırılmalıdır. Parmakla rektal muayenede prostat büyüklüğü ve rektal bölge patolojileri ortaya konulmalıdır. Fizik muayenede testosteron yetmezliğini düşündürecek bulgular, testis atrofisi, lokal üriner patolojiler ve bu

hastalıkta sözkonusu olan myofasial ağrılı noktalar tespit edilmelidir. Klinik deneyim olarak bu olgularda inguinal kanal, femoral bölge ya da pubik alanlarda palpasyonla ağrılı alanların tespit edildiğini söyleyebiliriz. KPAS'lı olgularda gastrointestinal sisteme ait yakınmalar, tenesmus, diyare ya da konstipasyon atakları sözkonusu olabilmektedir. Laboratuar incelemesi olarak tam idrar tetkiki ve idrar kültürü aktif üriner infeksiyonu ortaya koymak için gerekmektedir. Özetle öykü, parmakla rektal muayene, fizik muayene, tam idrar tetkiki ve idrar kültürü her hastaya kesinlikle yapılmalıdır. Tanı değerini arttırmak ve tedaviyi takip etmek ve ilave patolojileri ayırtetmek için dört tüp testi, toplam 9 sorudan oluşan KPAS semptom skoru, idrar akım hızı, postmiksiyonel rezidü ve sitoloji yapılması ise önerilmektedir. Semptom skoru hastalığın şiddeti ile tedaviye yanıtın nispeten objektif bir göstergesi olarak faydalı olmaktadır. KPAS semptom skoru toplam 9 sorudan oluşmaktadır ve tedavi sonrası etkinliği göstermesi açısından son derece önemlidir. Bu değerlendirmede tedavi sonrası %25-30 ve üzeri artış ya da 4 puan ve üzeri artış anlamlı olarak kabul edilmektedir (155,156). İdrar akım hızı olası bir darlık ya da BPH'ı öngörmede önemlidir. Yukarıda da bahsedildiği üzere etkin bir tedavi planı için UPOINTs sistemi kullanılarak semptomlar sınıflandırılmalıdır. Bunların haricinde nörolojik şüphe durumunda ya da başlangıç tedavilerine yanıt yoksa ürodinami, TRUS, üriner sistem ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans inceleme, serum PSA düzeyi, sistoskopi ve semen analizi gibi tetkikler isteğe bağlı olarak yapılabilir (157,158).

KPAS tedavisinde özellikle son 2 dekatta ciddi anlamda ilerlemeler sağlanmıştır. KPAS'taki üç temel tedavi yaklaşımı antiiyotikler, alfa lokörler ve antiinflamatuvar ajanlar olarak bilinmektedir. Bunlar içerisinde alfa blokerler öneri düzeyi A olacak şekilde önerilmektedirler. Alfa blokör ajanların ilk sırada önerilmelerinin altında yatan gerekçe daha önce AÜSS için BPH'ta kullanılmaları ve ağrı ile ilişkili olabilecek düzeyde santral sinir sisteminde yer alan alfa reseptörlerin olmasındandır. Yapılan çalışmalarda alfuzosin benzeri alfa blokörlerin alt üriner sistemde nörojenik inflamasyonu önlediği gösterilmiştir (159-161).

Alfa blokörler, öncesinde alfa blokör tedavi almamış ya da işeme semptomları olanlarda 12 hafta boyunca kullanılmasıyla total septomlar, ağrı, işeme ve yaşam kalitesinde plaseboya göre %40-49.3 etkinlik göstermekte, semptom skorlarında ise 2-10.8 puan düzelme sağlamaktadırlar (162-170). Prostatik epitel dokusu ve mesane boynunun alfa adrenerjik reseptörlerden oldukça zengin olduğu bilinmektedir. Alfa blokörlerin verilmesiyle inflamasyona bağlı olarak oluşan disfonksiyonun giderilerek çıkım obstrüksiyonunun düzeleceği ve buna bağlı olarak işemenin düzelerek intraprostatik reflünün giderilebileceği düşünülmektedir. Bununla ilişkili olarak Nickel ve arkadaşlarının 272 olguya alfuzosin 10 mg 12 hafta boyunca verip takip ettikleri olgularda NIH-CPSI skorlarında 4 puan ve üzerinde düzelme %49.3 olarak belirtilmiştir (163). Nickel ve arkadaşlarının 151 olguyu inceledikleri bir başka çalışmada silodosin 4 mg, silodosin 8 mg ve plasebo grubunun değerlendirilmesi sonrası 4 mg silodosin grubunda %56 olan başarının, plaseboda %26

olduğu, 8 mg silodosinin ilave fayda sağlamadığı bildirilmiştir (169). Anothaisintawee ve arkadaşlarının, 23 çalışmanın meta-analizini yaptıkları bir araştırmada da, alfa blokörlerin semptom skorlarını azaltmada plasbeoya göre etkin oldukları bildirilmiştir (171).

KPAS tedavisinde bir diğer temel yaklaşım antibiyotiklerin kullanılmasıdır. KPAS tanısı için enfeksiyon olmaması önemli bir faktör olmasına rağmen tedavide antibiyotik kullanılması çelişki gibi görünmektedir. Buna göre antibiyotiklerin kullanılmasındaki temel mantık plasebo etkileri, kültürü yapılamayan mikroorganizmaların ortadan kaldırılması ile antiinflamatuar etkileri nedeniyledir. Güncel pratiklerde de ürologların hastalarına antibiyotikleri yüksek oranlarda reçete ettikleri düşünülmektedir. Nickel ve arkadaşlarının, KPAS tanılı 90 erkek olguya levofloksasin 500 mg 6 hafta verdikleri çalşmada bu tedavinin plaseboya üstün olmadığı bildirilmiştr (172). Buna karşın Choe ve arkadaşlarının KPAS'ta roksitromisin ve siprofloksasinin etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki antibiyotik tedavisininde semptomları düzletmede etkin oldukları gösterilmiştir (173). Shoskes ve arkadaşlarının 16 olguluk çalışmalarında ise tetrasiklin verimesiyle %80 yanıt alındığı anlaşılmaktadır (174). KPAS tedavisinde antibiyotik kullanma, antiiyotik tercihi ve antibiyotik verilme süresi ülkeler arasında, hekimler arasında önemli farklılıklar içerebilmektedir. Ancak, antibiyotik kullanılmasıyla semptom skorlarında 9.7 paunlık azalma sağlanabilmektedir. Antibiyotiklerin 6-8 hafta kullanılması önerilmektedir. Bu arada kültür sonucu, lökosit varlığı ya da PSA düzeyinin antibiyotik cevabını öngörmediğini belirtmeliyiz (175). NSAID'ler ise tek başına önerilmemekte diğer tedavilere eşlik etmesi gerektiği bildirilmektedir. Antiinflamatuarların kullanım süreleri boyunca etkinliklerinin %80 olduğu ve prostata en iyi penetre olan antiinflamatuarların selekoksib, naproksen, ibuprofen ve diklofenak olduğu bildirilmektedir (176,177). Geleneksel yaklaşım tedavide basamaklı yaklaşımın uygulanmasıdır. Ancak, son dönemlerde prostatitte kombine tedavilerin başarı oranını arttırdığı bildirilmiştir. Buna göre, UPOINTs sistemine göre her hastada ortalama 2.87 semptom olması gerçeğinden hareketle bir hastada kaç semptom varsa her semptoma yönelik eş zamanlı tedavi verilmesi düşüncesi giderek ağırlık kazanmaktadır. Thakkinstian ve arkadaşlarının çalışmalarında toplam 19 çalışmadaki 1169 olgunun değerlendirilmesi sonrası tek başına alfa blokörle 10.8, tek başına antibiyotikle 9.7, tek başına antiinflamatuvar ajanla 1.7 puanlık düzelme sağlanırken, kombine tedavi ile 13.6 puanlık düzelme sağlandığı bildirilmektedir (178). Benzer sonuçlar diğer çalışmalarda da bildirilmiştir (179). Tedavide bir diğer yaklaşım fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri verilmesidir. Bu grup ilaç, kan akımını arttırma, düz kas relaksasyonu ve buna bağlı olarak prostat içeriğinin atılmasını sağlama ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle verilmektedir. Bu durum deneysel prostatit oluşturulan ratlarda da gösterilmiştir (180-185). Sadece PDE5İ değil PDE4İ olan apremilast verilmesiyle de başarı sağlandığı bildirilmiştir (186). Ancak, bu konuda geniş olgu sayısına ve iyi düzenlenmiş klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. BPH tedavisinde kullanılan 5 alfa redüktaz inhibitörlerinden

finasteridin, KPAS'ta kullanılmasıyla ilgili son derece sınırlı bilgi yer almaktadır. Kaplan ve arkadaşlarının KPAS tanılı ve ortalama yaşları 43.2 yıl olan 64 olguyu finasterid ile tedavi ettikleri bir çalışmada, semptom skorlarının 23.9'dan 18.1'e gerilediği gösterilmiştir (187). Nickel ve arkadadaşlarının plasebo kontrollü çalışmalarında da finasterid grubunda %75 plasebo grubunda ise %54 düzelme görüldüğü bildirilmiştir (188). Finasterid ile ilgili birkaç çalışmada yukarıdakine benzer sonuçlar elde edilmiştir (189-191). Genel olarak finasteridin rutin pratikte kullanılması önerilmemektedir. Bunun yerine ileri yaş ve organ spesifik patoloji varlığında kullanılması önerilmektedir. KPAS tedavisinde yeni yaklaşımların araştırılmasıyla ilişkili olarak ortaya konulan bir diğer yöntem botulium toksin A uygulamasıdır. Bu tedavinin; antiinflamatuar etkiyi, nöropatik ağrıyı azaltma ve ağrıdan sorumlu COX-2'yi inhibe etme etkileri nedeniyle kullanılabileceği belirtilmektedir (192). Bu tedavi ile başlangıçta %73'lere varan başarı oranlarının takiplerde %30'lara kadar düştüğü bildirilmektedir (193,194). Pekçok tedavi gibi bu tedavinin de başlangıç tedavilerine yanıt alınamayan olgularda yapılması gerektiği bilinmelidir. KPAS'ta NGF'nin ağrıya neden olduğu yukarıda belirtilmişti. Literatürde NGF'yi inhibe eden tanezumabla ilişkili sadece bir çalışma bulunmaktadır. Nickel ve arkadaşlarının yapmış oldukları bu çalışmada ağrı skorlarının %30 oranında azaldığı ancak parestezi ve artralji gibi yan etkilerin belirgin olduğu ve total semptom skorlarında değişiklik yapmadığı bildirilmiştir (195).

KPAS'ta tıpkı interstisyel sistitte olduğu gibi potasyum geçirgenliğinin etiyolojide rol alabileceği bildirilmiştir. Dolayısıyla mukopolisakkarit-glikozaminoglikan yapıdaki pentosan polisülfat verilmesi gündeme gelmiştir. Plasebo kontrollü bir çalışmada tedavi kolu ve plaseboda skorlarda 5.8 ve 3.2 puan azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (196). Primer tedavilere yanıt alınmayan olgularda bu tedavi yaklaşımı düşünülebilir (197,198). KPAS patolojisinin nöromusküler bir hastalığın yansıması olabileceği düşünülmektedir. Bu olguların %51-88.3'ünde pelvik hassasiyet, myofasial tetik noktalar ya da kontraksiyon-relaksasyon mekenizması bozukluğu sözkonusu olabilmektedir. Moleküler düzeyde bu durumun kalsiyum kanal hiperpolarizasyonu ya da "vav" proteinleri ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (199,200). Bu olgularda, pelvik taban egzersizleri ya da myofasial tetik noktaların tedavisi ile %82'ye yakın semptom düzelmesi sağlanabilmektedir (201). Ultrasonografi ile yapılan incelemelerde bu olgularda pelvik tabanda kontraksiyon relaksasyon mekanizmasının bozukluğu gösterildiğinden, çalışmalarda pelvik taban egzersizlerinden fayda gördükleri bildirilmiştir (202,203). Primer tedavilere yanıt alınamayan olgularda alternatif tedavi olarak sunulan yaklaşımlar içerisinden en popüler olanları Akupunktur ve ESWT olarak karşımıza çıkmaktadır. Akupunktur kılavuzlarda da kullanımı önerilen bir yaklaşımdır. Tek başına ya da kombine olarak yapılan bu tedavi ile NK lenfosit, β-Endorfin, lösin-enkefalin, plazma SP, IL-1β, TNF-α ve prostaglandin E2 düzeylerindeki değişikliklere bağlı olarak semptomlar düzelmektedir. Çok sayıda iyi düzenlemiş çalışmanın sonuçlarına göre %91'e yakın semptom düzelmesi yapabilmektedir (204-210). Qin ve arkadaşla-

rının yapmış oldukları bir metaanalizde 7 çalışmadaki 471 olgu değerlendirilmiştir. Bu araştırmada akupunkturda 6.09 olan semptom düzelmesinin medikal tedavide 4.57 olduğu gösterilmiştir (211). Aynı araştırmacıların benzer tarzda yaptıkları bir çalışmada, NIH semptom skorunda azalma 14.8, semptom düzelmesi ise %68.4 olarak saptanmıştır (212). KPAS tedavisinde son dönemde kullanılan ve oldukça popüler olan bir başka yaklaşım ESWT uygulanmasıdır. Primer tedavilere yanıt alınamayan olgulara perineal bölgeye verilen şok dalgaları ile tedavi gerçekleştirilir. Bu tedavinin nöronal engel, revaskülarizasyonla doku iyileşmesi, spastisiteyi engellemesi, ağrı inhibisyonu, endorfin artışı, idrarda PGE2 seviyelerini değiştirmesi, TLR4-NFκB yolunu inbibe ederek COX-2 seviyesini düşürmesi, NO sentezini uyarmasına bağlı olarak semptomlarda azalma yaptığı düşünülmektedir (213-218). Bu tedavi temelde ağrı ve yaşam kalitesi üzerine etki etmektedir. Deneysel prostatit oluşturulan modelde ise ESWT'nin mast hücrelerini azaltarak tedavide etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (219). Literatürde KPAS tedavisinde termoterapi, transuretral mikrodalga tedavisi, TENS, pudendal sinir bloğu uygulamaları gibi çok sayıda tedavi modelinin olduğu ancak bu tedaviler ile ilgili çalışmaların küçük olgu sayısına ait kanıt düzeyi düşük çalışmalar olduğu görülmektedir (220-227). Bu tedavilerle de kanlanma artışı, ağrı kontrolü, kontraksiyon ve relaksasyon meknizmasının düzenlenmesi hedeflenmektedir (Tablo 4 ve 5).

KPAS'lı olgularda tedaviye yanıt alınamaması sonrası 4 olguya radikal prostatektomi yapılması üzerine semptom skorlarında 23.5 puanlık düzelme elde edildiği bildirilmiştir (228). Bu sayılan tedavilerden başka; mast hücrelerini azaltma, fibrozisi düzeltme, antioksidan, IL-6, IL-8, TNF-α ve MCP-1 inhibisyonu, antiinflamatuavar, NF- κB ve proinflamatuar sitokinlerin inhibisyonu, TNF-alfa inhibisyonu ve mTOR/ULK1/ATG13 sinyal yolunu düzenleme gibi mekanizmalar üzerinden etki eden çok sayıda ajan KPAS tedavisinde farklı başarı oranlarıyla kullanılmışlardır (229-237). Prostatitler içerisinde yer alan granülomatöz prostatitler tüm prostatitlerin %1'inden azını oluşturmasına rağmen fizik muayene, laboratuar tetkikleri ve radyolojik olarak prostat kanserini taklit etmesi dolayısıyla oldukça önemlidir. Spesifik, non-spesifik, iyatrojenik ya da alerjik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Sıklıkla PSA yüksekliği, sert ve nodüler prostat dokusu ile karakterize olduklarından tanı çoğunlukla biyopsi sonrası elde edilen materyalin histopatolojik incelenmesi ile konulmaktadır. Etiyopatogenezde prostata yönelik yapılan girişimsel işlemler, intravezikal BCG tedavisi ya da enfeksiyonlar yer almaktadır. Tedavide antibyotik uygulamaları, antitüberküloz ajanlar, semptomatik yaklaşımlar, antifungal uygulamalar ve kortikosteroidler yer alırken bu tedavilere yanıt alınamayanlarda cerrahi girişimler önerilmektedir (238-244).

Sonuç olarak prostatitler erkekler arasında sık görülmesi ve tedavi zorlukları nedeniyle kişilerin ruh sağlığı, beden sağlığı, sosyal yaşamları ve cinsel işleverini önemli derecede etkileyen kompleks bir patolojidir. Ayrıca, prostat kanseri ve infertilite ile de ilişkilendirilmektedir. Akut ve kronik bakteriyel prostatit tedavileri nispeten daha

Tablo 4. Kronik pelvik ağrı sendromu tedavisi ve kanıt düzeyleri

Özet	Kanıt Düzeyi
α-blokörler ağrı, işeme ve QOL orta etkin	1a
Antimikrobikler ağrı, işeme ve QOL orta etkin	1a
NSAID orta etkili	1a
Fitoterapi ağrıya etkili	1a
Pentosan polisülfat orat etkili	1b
Pregabalin etkisiz	1b
BTX-A orta etkili	2b
Akupunktur plaseboya etkili	1a
TENS minimal etkili	1b
ESWT kısa dönemde etkili	1b
Cerrahi yeterli kanıt yok	3
Davranış tedavisi semptomları iyileştirir	3

Tablo 5. Kronik pelvik ağrı sendromu tedavisi ve etki düzeyleri

Öneri	Etki
Multimodal Tedavi öner	Zayıf
Antibiyotikler, daha önce kullanmayan ve semptom süresi <1 yıl olanlarda 6 hafta kullanma ile etkin	Güçlü
Alfa blokörler, semptom süresi <1 yıl olanlarda etkin	Güçlü
Pentosan polisülfat	Zayıf
Akupunktur	Güçlü
NSAID	Zayıf

etkili sonuçlar vermektedir. Tip 3 kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromunda ise geçmiş yılların aksine etiyopatogenezde ve tedavi alternatiflerindeki gelişmelere bağlı olarak olguların %80'ine yakınında düzelme ve kür sağlanabilmektedir (245-248).

KAYNAKLAR

1. Nickel JC. Prostatitler ve ilişkili durumlar. Campbell Üroloji (Partin K, Peters N, ed), (Anafarta MK, Yaman MÖ çeviri ed). Ankara, Güneş Kitabevi, 603, 2006.
2. Şen İ, Alkibay T. Prostatitler: Tanım, sınıflama ve etiyoloji. Türkiye Klinikleri Dergisi, 1: 1, 2005.
3. Nickel JC, Downey J, Hunter D, Clark J. Prevalence of prostatitislike symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index. J Urol 2001;165:842–5.
4. Erdemir F, Parlaktaş BS, Uluocak N. "Prostatitlerin Patofizyolojisi, Tanısı, Tedavisi ve Değerlendirilmesindeki Yenilikler. Üroloji Bülteni. 2007;18(4):147-55.
5. Forrest JB, Nickel JC, Moldwin RM. Chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome and male interstitial cystitis: enigmas and opportunities. Urology. 2007;69(4 Suppl):60-3.
6. Meares EM, Stamey TA. The Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol, 5: 492, 1968.
7. Drach GW, Fair WR, Meares EM, Stamey TA. Classification of benign diseases associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia? J Urol. 1978;120:266.

8. McNaughton-Collins M, Fowler FJ, Elliott DB et al. Diagnosing and treating chronic prostatitis: do urologists use the four-glass test? Urology. 2000;55:403.
9. Bergman J, Zeitlin SI. Prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Expert Rev Neurother, 7: 301, 2007
10. Nickel JC. The pre and post massage test (PPMT): a simple screen for prostatitis. Tech Urol. 1997;3:38.
11. Roberts RO. Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: the Olmsted County Study of urinary symptoms and health status among men. Urology. 1998;51:578–84.
12. Batstone GR, Doble A. Chronic prostatitis. Curr Opin Urol. 2003;13(1):23-9.
13. Wyndaele, J. J. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. Spinal Cord. 2002;40:536–4.
14. Shigehara K, Miyagi T, Nakashima T, Shimamura M. Acute bacterial prostatitis after transrectal prostate needle biopsy: clinical analysis. J Infect Chemother. 2008;14(1):40-3.
15. Krieger JN. Prostatitis, Epididymitis, and Orchitis. Principles and Practice of Infectious Diseases (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed). Sixth edition. Philadelphia, Elsevier's Health Sciences. 1381, 2005.
16. G. Bonkat, R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner. Guidelines Associates: W. Devlies, J. Horváth, G. Mantica, T. Mezei, A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay. EAU guidelines. 2021.
17. Millán-Rodríguez F. Acute bacterial prostatitis: two different subcategories according to a previous manipulation of the lower urinary tract. World J Urol. 2006;4:45–50.
18. Soto SM. Biofilm formation in uropathogenic *Escherichia coli* strains: relationship with prostatitis, urovirulence factors and antimicrobial resistance. J Urol. 2007;177:365–8.
19. Millán-Rodríguez F. Acute bacterial prostatitis: two different subcategories according to a previous manipulation of the lower urinary tract. World J Urol. 2006;24:45–50.
20. Krieger JN, Weidner W. Prostatitis: ancient history and new horizons. World J Urol. 2003;21:51.
21. Kravchick S, Cytron S, Agulansky L, Ben-Dor D. Acute prostatitis in middle-aged men: a prospective study. BJU Int. 2004;93:9.
22. Gamé X. Total and free serum prostate specific antigen levels during the first month of acute prostatitis. Eur. Urol. 2003;3:702–5.
23. Etienne, M. et al. Should blood cultures be performed for patients with acute prostatitis? J. Clin. Microbiol. 2010;48:1935–8.
24. Naber KG. & Sörgel F. Antibiotic therapy—rationale and evidence for optimal drug concentrations in prostatic and seminal fluid and in prostatic tissue. Andrologia. 2003;35:331–5.
25. Goto T. Diffusion of piperacillin, cefotiam, minocycline, amikacin and ofloxacin into the prostate. Int J Urol. 1998;5:243–6.
26. Lee DS, Choe HS, Kim HY, Kim SW, Bae SR, Yoon BI, Lee SJ. Acute bacterial prostatitis and abscess formation. BMC Urol. 2016:7;16(1):38. doi: 10.1186/s12894-016-0153-7.
27. Ackerman AL, Parameshwar PS, Anger JT. Diagnosis and treatment of patients with prostatic abscess in the post-antibiotic era. Int J Urol. 2018;25(2):103-10.
28. Abdelmoteleb H, Rashed F, Hawary A. Management of prostate abscess in the absence of guidelines. Int Braz J Urol. 2017;43(5):835-840.
29. Nickel JC. Alpha-blockers for the treatment of prostatitis-like syndromes. Rev. Urol. 2006;8 (Suppl. 4):26–34.
30. Ozden E. Incidence of acute prostatitis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli after transrectal prostate biopsy. Urology. 2009;74:119–23.
31. Shigehara K, Miyagi T, Nakashima T. & Shimamura M. Acute bacterial prostatitis after transrectal prostate needle biopsy: clinical analysis. J Infect Chemother. 2008;14:40–3.
32. Stoica G. Epidemiology and treatment of acute prostatitis after prostatic biopsy. Prog. Urol. 2007;17:960–3.
33. Ozden E, Bostanci Y, Yakupoglu KY, Akdeniz E, Yilmaz AF, Tulek N, Sarikaya S. Incidence of acute prostatitis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli after transrectal prostate biopsy. Urology. 2009;74(1):119-23.
34. Prostatitis NJ, Conditions R. Orchitis, and Epididymitis. In: Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C, editors. Campbell-Walsh Urol. Philadelphia: Saunders; 2012;327–56.
35. Nickel J, Downey J, Johnston B, Clark J. Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective multicenter clinical trial. J Urol. 2004;165(5):1539–44.
36. Schneider H, Ludwig M, Hossain HM, Diemer T, Weidner W. The 2001 Giessen cohort study on patients with Prostatitis syndrome - an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis. Andrologia. 2003;35(5):258–62.
37. Mungan MA, Canda AE. Kronik prostatitler. Türkiye Klinikleri Dergisi, 1-2: 121, 2004.
38. Erdemir F. Prostatitlerin patofizyolojisi, tanısı, tedavisi ve değerlendirilmesi. Üroloji Bülteni. 2007;18(4):147-155.

39. Türk S, Korrovits P, Punab M, Mändar R. Coryneform bacteria in semen of chronic prostatitis patients. Int J Androl. 2007;30(2):123-8.
40. Fowler JE. Antimicrobial therapy for bacterial and nonbacterial prostatitis. Urology. 2002;60:24.
41. Perletti G, Marras E, Wagenlehner FME, Magri V. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;12(8):CD009071. 34.
42. Busetto GM, Giovannone R, Ferro M, Tricarico S, Del Giudice F, Matei DV, et al. Chronic bacterial Prostatitis: efficacy of short-lasting antibiotic therapy with Prulifloxacin (Unidrox®) in association with saw palmetto extract, Lactobacillus Sporogens and Arbutin (Lactorepens®). BMC Urol. 2014;14:53. 35.
43. Yamamoto M, Hibi H, Satoshi K, Miyake K. Chronic bacterial prostatitis treated with intraprostatic injection of antibiotics. Scand J Urol Nephrol. 1996;30:199.
44. Karaiskos I, Galani L, Sakka V, Gkoufa A, Sopilidis O, Chalikopoulos D, Alivizatos G, Giamarellou E. Oral fosfomycin for the treatment of chronic bacterial prostatitis. J Antimicrob Chemother. 2019;74(5):1430-1437.
45. Zhanel GG, Zhanel MA, Karlowsky JA. Oral Fosfomycin for the Treatment of Acute and Chronic Bacterial Prostatitis Caused by Multidrug-Resistant Escherichia coli. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2018 Jan 30;2018:1404813.
46. Demonchy E, Courjon J, Ughetto E, Durand M, Risso K, Garraffo R, et al. Cefoxitin-based antibiotic therapy for extended-Spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae prostatitis: a prospective pilot study. Int J Antimicrob Agents. 2018;51(6):836–41.
47. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. CDC - MMWR Recomm Rep. 2015;64(RR-03):1–137.
48. Thakkinstian A, Attia J, Anothaisintawee T, Nickel JC. alpha-blockers, antibiotics and anti-inflammatories have a role in the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. BJU Int. 2012 Oct;110(7):1014-22.
49. Magri V, Trinchieri A, Pozzi G, Restelli A, Garlaschi MC, Torresani E, Zirpoli P, Marras E, Perletti G. Efficacy of repeated cycles of combination therapy for the eradication of infecting organisms in chronic bacterial prostatitis. Int J Antimicrob Agents. 2007;29(5):549-56.
50. Barnes RW, Hadley HL, O'Donoghue EP. Transurethral resection of the prostate for chronic bacterial prostatitis. Prostate. 1982;3(3):215-9.
51. Konstantinidis C, Karafotias A, Eleftheropoulos I, Delakas D. Chronic prostatitis effectively managed by transurethral prostatectomy (TURP) in a spinal cord injury male. Spinal Cord Ser Cases. 2019 Sep 23;5:78.
52. Schoeb DS, Schlager D, Boeker M, Wetterauer U, Schoenthaler M, Herrmann TRW, Miernik A. Surgical therapy of prostatitis: a systematic review. World J Urol. 2017;35(11):1659-68.
53. Kiyatkin VA, Konchugova TV, Yakovlev MY, Bobkov AD. [The application of the combined resonance-wave therapy for the treatment of the patients presenting with chronic bacterial prostatitis. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 2015;92(5):40-44.
54. Ateya A, Fayez A, Hani R, Zohdy W, Gabbar MA, Shamloul R. Evaluation of prostatic massage in treatment of chronic prostatitis. Urology. 2006;67(4):674-8.
55. Role of ejaculation in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. Yavaşçaoğlu I, Oktay B, Simşek U, Ozyurt M. Int J Urol. 1999;6(3):130-4.
56. Bartoletti R, Cai T, Nesi G, Albanese S, Meacci F, Mazzoli S. The impact of biofilm-producing bacteria on chronic bacterial prostatitis treatment: results from a longitudinal cohort study. World J Urol. 2014;32(3):737–42.
57. Park MG, Cho MC, Cho SY, Lee JW. Clinical and microbiological features and factors associated with fluoroquinolone resistance in men with community-acquired acute bacterial prostatitis. Urol Int. 2016;96(4):443–8.
58. Zhao WP, Li YT, Chen J, Zhang ZG, Jiang H, Xia D. Prostatic calculi influence the antimicrobial efficacy in men with chronic bacterial prostatitis. Asian J Androl. 2012;14(5):715–9.
59. Los-Arcos I, Pigrau C, Rodríguez-Pardo D, Fernández-Hidalgo N, Andreu A, Larrosa N, et al. Long-term Fosfomycin-Tromethamine oral therapy for difficult-to-treat chronic bacterial prostatitis. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(3):1854–8.
60. Magri V, Montanari E, Škerk V, Markotić A, Marras E, Restelli A, et al. Fluoroquinolone-macrolide combination therapy for chronic bacterial prostatitis: retrospective analysis of pathogen eradication rates, inflammatory findings and sexual dysfunction. Asian J Androl. 2011;13(6):819–27.
61. Khan FU, Ihsan AU, Khan HU, Jana R, Wazir J, Khongorzul P. Comprehensive overview of prostatitis. Biomed Pharmacother. 2017;94:1064–76.
62. Bowen D, Dielubanza E, Schaeffer A. Chronic bacterial prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. BMJ Clin Evid. 2015;1802.
63. Letkiewicz S, Miedzybrodzki R, Fortuna W, Weber-Dabrowska B, Górskib A. Eradication of Enterococcus faecalis by Phage Therapy in Chronic Bacterial Prostatitis - Case Report. Folia Microbiol (Praha). 2009;54(5):457–61.

64. Letkiewicz S, Miedzybrodzki R, Kłak M, Jończyk E, WeberDabrowska B, Górski A. The perspectives of the application of phage therapy in chronic bacterial prostatitis. FEMS Immunol Med Microbiol. 2010;60(2):99–112.
65. Górski A, Jonczyk-Matysiak E, Lusiak-Szelachowska M, Miedzybrodzki R, Weber-Dabrowska B, Borysowski J. Phage therapy in prostatitis: recent prospects. Front Microbiol. 2018;9:1434.
66. Górski A, Jonczyk-Matysiak E, Lusiak-Szelachowska M, Miedzybrodzki R, Weber-Dabrowska B, Borysowski J. Phage therapy in prostatitis: recent prospects. Front Microbiol. 2018;9:1434.
67. Roberts RO, Lieber MM, Rhodes T, Girman CJ, Bostwick DG, Jacobsen SJ. Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. Urology. 1998;51(4):578-84.
68. Nickel JC, Downey J, Hunter D, Clark J. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index. J Urol. 2001;165:842–5.
69. Tan JK, Png DJ, Liew LC, Li MK, Wong ML. Prevalence of prostatitis-like symptoms in Singapore: a population-based study. Singapore Med J. 2002;43(4):189-93.
70. Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ, Rhodes T, Lieber MM, Jacobsen SJ. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a community based cohort of older men. J Urol. 2002;168:2467–71.
71. Cheah PY, Liong ML, Yuen KH, Teh CL, Khor T, Yang JR, Yap HW, Krieger JN. Chronic prostatitis: symptom survey with follow-up clinical evaluation. Urology. 2003;61(1):60-4.
72. Suskind AM, Berry SH, Ewing BA, Elliott MN, Suttorp MJ, Clemens JQ. The prevalence and overlap of interstitial cystitis/bladder pain syndrome andchronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: results of the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology male study. J Urol. 2013;189(1):141-5.
73. Mehik A, Hellström P, Lukkarinen O, Sarpola A, Järvelin M. Epidemiology of prostatitis in Finnish men: a population-based cross-sectional study. BJU Int 2000;86:443–8.
74. Wallner LP, Clemens JQ, Sarma AV. Prevalence of and risk factors for prostatitis in African American men: the Flint Men's Health study. Prostate. 2009;69(1):24-32.
75. Krieger JN, Riley DE, Cheah PY, Liong ML, Yuen KH. Epidemiology of prostatitis: new evidence for a world-wide problem. World J Urol. 2003;21(2):70-4.
76. Wagenlehner FME, Till JW. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) Symptom Evaluation in Multinational Cohorts of Patients with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. Eur Urol. 2013;63:953-9.
77. Muller A, Mulhall JP. Sexual dysfunction in the patient with prostatitis. Curr Opin Urol. 2005;15:404-9.
78. Erdemir F. Prostatitler. Türk Üroloji Derneği. Tıpta uzmanlık öğrencileri sınava hazırlık kursu. 2009. Ankara. 22-24 Ekim 2009. Ders notları kitabı. 2009;85-113.
79. Erdemir F. Akut ve kronik prostatitler. Gücel Üroloji Kitabı. Editörler: Seçkiner İ, Bayrak Ö. Nobel Tıp Kitabevi. 2017;Bölüm 79. 773-799.
80. Shoskes DA, Nickel JC, Dolinga R. Clinical phenotyping of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and correlation with symptom severity. Urology. 2009;73:538–42.
81. Shoskes DA, Nickel JC, Rackley RR. Clinical phenotyping in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis: a management strategy for urologic chronic pelvic painsyndromes. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2009;12:177–83.
82. Arda E, Cakiroglu B, Tas T, Ekici S, Uyanik BS. Use of the UPOINT Classification in Turkish Chronic Prostatitis or Chronic Pelvic Pain Syndrome Patients. Urology. 2016 Nov;97:227-231.
83. Karataş OF. The presence of Chlamydia is associated with increased leukocyte counts and painseverity in men with chronic pelvic pain syndrome. Urology. 2015;85(3):574-9.
84. Xiao J, Ren L, Lv H, Ding Q, Lou S, Zhang W, Dong Z. Atypical microorganisms in expressed prostatic secretion from patients with chronicprostatitis/chronic pelvic pain syndrome: microbiological results from a case-control study. Urol Int. 2013;91(4):410-6.
85. Krieger JN, Riley DE, Roberts MC, Berger RE. Diverse and related 16S rRNA-encoding DNA sequences in prostate tissues of men with chronic prostatitis. J Clin Microbiol. 1998;36(6):1646-52.
86. Tanner MA, Shoskes D, Shahed A, Pace NR. Prevalence of corynebacterial 16S rRNA sequences in patients with bacterial and "nonbacterial" prostatitis. J Clin Microbiol. 1999;37(6):1863-70.
87. Shoskes DA, Shahed AR. Detection of bacterial signal by 16S rRNA polymerase chain reaction in expressed prostatic secretions predicts response to antibiotic therapy in men with chronicpelvic pain syndrome. Tech Urol. 2000;6(3):240-2.
88. Stone L. ZIKA virus causes prostatitis. Nat Rev Urol. 2019;16(12):694.
89. Yoon GS, Nagar MS, Tavora F, Epstein JI. Cytomegalovirus prostatitis: a series of 4 cases. Int J Surg Pathol. 2010;18(1):55-9.
90. Silverberg M. California state journal of medicine. 1916;14(2):60-4.

91. Polackwich AS, Shoskes DA. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2016 Jun;19(2):132-8.
92. Zhang J, Liang C, Shang X, Li H. Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Disease or Symptom? Current Perspectives on Diagnosis, Treatment, and Prognosis. Am J Mens Health. 2020;14(1):1557988320903200. doi: 10.1177/1557988320903200.
93. Liu W, Li SW, Zheng XM, Hu LQ, Luo Y. Intraprostatic urinary reflux associated prostatitis caused by partial urethral obstruction in the rat model. Zhonghua Nan Ke Xue. 2008;14(1):11-4.
94. Funahashi Y, Majima T, Matsukawa Y, Yamamoto T, Yoshida M, Gotoh M. Intraprostatic Reflux of Urine Induces Inflammation in a Rat. Prostate. 2017;77(2):164-172.
95. Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KE. Intra-prostatic urinary reflux: an aetiological factor in abacterial prostatitis. Br J Urol. 1982;54(6):729-31.
96. Chapple CR, Blease SC, Rickards D. What is the clinical significance of urethroprostatic reflux as a radiological finding during videocystourethrography in neurologically normal patients? Eur Urol. 1990;17:296-8.
97. Zu XB, Ye ZQ, Zhou SW, Qi L, Yang ZQ. Chronic prostatitis with non-neurogenic detrusor sphincter dyssynergia: diagnosis and treatment. Zhonghua Nan Ke Xue. 2010;16(2):146-9.
98. Park JS, Jin MH, Hong CH. Neurologic Mechanisms Underlying Voiding Dysfunction due to Prostatitis in a Rat Model of Nonbacterial Prostatic Inflammation. Int Neurourol J. 2018 Jun;22(2):90-98.
99. Zhao H, Shen JH, Chen YP, Yu ZY, Dong Q, Li H. Changes of seminal parameters, zinc concentration and antibacterial activity in patients with non-inflammatory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Zhonghua Nan Ke Xue. 2008;14(6):530-2.
100. Zhang R, Sutcliffe S, Giovannucci E, Willett WC, Platz EA, Rosner BA, Dimitrakoff JD, Wu K. Lifestyle and Risk of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome in a Cohort of United States Male Health Professionals. J Urol. 2015;194(5):1295-300.
101. Dimitrakov J, Guthrie D. Genetics and phenotyping of urological chronic pelvic pain syndrome. J Urol. 2009;181(4):1550-7.
102. Anderson RU, Wise D, Nathanson BH. Chronic Prostatitis and/or Chronic Pelvic Pain as a Psychoneuromuscular Disorder-A Meta-analysis. Urology. 2018 Oct;120:23-29.
103. Shoskes DA, Lee CT, Murphy D, Kefer J, Wood HM. Incidence and significance of prostatic stones in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology. 2007;70(2):235-8.
104. Zhou Z, Hong L, Shen X, Rao X, Jin X, Lu G, Li L, Xiong E, Li W, Zhang J, Chen Z, Pan J, Song B. Detection of nanobacteria infection in type III prostatitis. Urology. 2008;71(6):1091-5.
105. Lee JH, Lee SW. Testosterone and Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Propensity Score-Matched Analysis. J Sex Med. 2016;13(7):1047-55.
106. Erdemir F.
107. Quick ML, Wong L, Mukherjee S, Done JD, Schaeffer AJ, Thumbikat P. Th1-Th17 cells contribute to the development of uropathogenic Escherichia coli-induced chronic pelvic pain. PLoS One. 2013;8(4):e60987. doi: 10.1371/journal.pone.0060987.
108. Watanabe T, Inoue M, Sasaki K, Araki M, Uehara S, Monden K, Saika T, Nasu Y, Kumon H, Chancellor MB. Nerve growth factor level in the prostatic fluid of patients with chronicprostatitis/chronic pelvic pain syndrome is correlated with symptom severity and response to treatment. BJU Int. 2011;108(2):248-51.
109. Yuan Z, Liu X, Deng W, Lai X, Yan Z, Zheng R. Correlation study of chronic nonbacterial prostatitis with the levels of COX-2 and PGE2 in prostatic secretion. Int Urol Nephrol. 2014;46(10):1871-5.
110. Iczkowski KA. Chronic pelvic pain syndrome: a role for aberrant cytokine function. J Urol. 2010;184(4):1253-4.
111. Yuan Z, Liu X, Deng W, Lai X, Yan Z, Zheng R. Correlation study of chronic nonbacterial prostatitis with the levels of COX-2 and PGE2 in prostatic secretion. Int Urol Nephrol. 2014;46(10):1871-5.
112. Watanabe T, Inoue M, Sasaki K, Araki M, Uehara S, Monden K, Saika T, Nasu Y, Kumon H, Chancellor MB. Nerve growth factor level in the prostatic fluid of patients with chronicprostatitis/chronic pelvic pain syndrome is correlated with symptom severity and response to treatment. BJU Int. 2011;108(2):248-51.
113. Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Urol. 2004;172(3):839-45.
114. Watanabe T, Inoue M, Sasaki K, Araki M, Uehara S, Monden K, Saika T, Nasu Y, Kumon H, Chancellor MB. Nerve growth factor level in the prostatic fluid of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome is correlated with symptom severity and response to treatment. BJU Int. 2011;108(2):248-51.
115. Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ, Litt M, Burleson JA, Albertsen P, Kreutzer DL. Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology. 200;59(4):603-8.
116. Tian Y, Onodera T, Terkawi MA, Iwasaki K, Hishimura R, Liang D, Miyazaki T, Iwasaki N. Local Administration of Low-Dose Nerve Growth Factor

Antibody Reduced Pain in a Rat Osteoarthritis Model. Int J Mol Sci. 2021;22(5):2552.
117. Chen Y, Song B, Jin XY, Xiong EQ, Zhang JH. Possible mechanism of referred pain in the perineum and pelvis associated with the prostate in rats. J Urol. 2005;174(6):2405-8.
118. Korkmaz S, Karadağ MA, Hamamcıoğlu K, Sofikerim M, Aksu M. Electrophysiological identification of central sensitization in patients with chronic prostatitis. Miscellaneus. 2015;12:2280-4.
119. Kutch JJ, Yani MS, Asavasopon S, Kirages DJ, Rana M, Cosand L, Labus JS, Kilpatrick LA, Ashe-McNalley C, Farmer MA, Johnson KA, Ness TJ, Deutsch G, Harris RE, Apkarian AV, Clauw DJ, Mackey SC, Mullins C, Mayer EA. Altered resting state neuromotor connectivity in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A MAPP: Research Network Neuroimaging Study. Neuroimage Clin. 2015;8:493-502.
120. Ge S, Hu Q, Guo Y, Xu K, Xia G, Sun C. Potential Alterations of Functional Connectivity Analysis in the Patients with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. Neural Plast. 2021 May 7;2021:6690414.
121. Liu YJ, Song GH, Zhang C. [Prostatic inflammation-induced chronic pelvic pain: Roles of substance P and c-fos in the spinal cord. Zhonghua Nan Ke Xue. 2015;21(8):681-6.
122. Wong L, Done JD, Schaeffer AJ, Thumbikat P. Experimental autoimmune prostatitis induces microglial activation in the spinal cord. Prostate. 2015;75(1):50-9.
123. Roman K, Done JD, Schaeffer AJ, Murphy SF, Thumbikat P. Tryptase-PAR2 axis in experimental autoimmune prostatitis, a model for chronic pelvic pain syndrome. Pain. 2014;155(7):1328-38.
124. Kim DS, Jeong TY, Kim YK, Chang WH, Yoon JG, Lee SC. Usefulness of a myofascial trigger point injection for groin pain in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a pilot study. Arch Phys Med Rehabil. 2013;94(5):930-6.
125. Anderson RU, Sawyer T, Wise D, Morey A, Nathanson BH. Painful myofascial trigger points and pain sites in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Urol. 2009 Dec;182(6):2753-8.
126. Potts J, Payne RE. Prostatitis: Infection, neuromuscular disorder, or pain syndrome? Proper patient classification is key. Cleve Clin J Med. 2007 May;74 Suppl 3:S63-71.
127. Bartoletti R, Cai T, Mondaini N, Dinelli N, Pinzi N, Pavone C, Gontero P, Gavazzi A, Giubilei G, Prezioso D, Mazzoli S, Boddi V, Naber KG; Italian Prostatitis Study Group. Prevalence, incidence estimation, risk factors and characterization of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in urological hospital outpatients in Italy: results of a multicenter case-control observational study. J Urol. 2007;178(6):2411-5.
128. Le B, Schaeffer AJ. Chronic prostatitis. BMJ Clin Evid. 2011 Jul 4;2011. pii: 1802.
129. Kwon JK, Chang IH. Pain, catastrophizing, and depression in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Int Neurourol J. 2013 Jun;17(2):48-58.
130. Clemens JQ, Brown SO, Calhoun EA. Mental health diagnoses in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a case/control study. J Urol. 2008;180(4):1378-82.
131. Nickel JC, Tripp DA, Chuai S, Litwin MS, McNaughton-Collins M, Landis JR, Alexander RB, Schaeffer AJ, O'Leary MP, Pontari MA, White P, Mullins C, Nyberg L, Kusek J; NIH-CPCRN Study Group. Psychosocial variables affect the quality of life of men diagnosed with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. BJU Int. 2008;101(1):59-64.
132. Ahn SG, Kim SH, Chung KI, Park KS, Cho SY, Kim HW. Depression, anxiety, stress perception, and coping strategies in korean military patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Korean J Urol. 2012;53(9):643-8.
133. Zhang GX, Bai WJ, Xu T, Wang XF. A preliminary evaluation of the psychometric profiles in Chinese men with chronicprostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Chin Med J (Engl). 2011;124(4):514-8.
134. Hu C, Yang H, Zhao Y, Chen X, Dong Y, Li L, Dong Y, Cui J, Zhu T, Zheng P, Lin CS, Dai J. The role of inflammatory cytokines and ERK1/2 signaling in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with related mental health disorders. Sci Rep. 2016 Jun 23;6:28608.
135. Šutulović N, Grubač Ž, Šuvakov S, Jerotić D, Puškaš N, Macut D, Rašić-Marković A, Simić T, Stanojlović O, Hrnčić D. Experimental Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome Increases Anxiety-Like Behavior: The Role of Brain Oxidative Stress, Serum Corticosterone, and Hippocampal Parvalbumin-Positive Interneurons. Oxid Med Cell Longev. 2021 Mar 2;2021:6687493.
136. Nickel JC, Mullins C, Tripp DA. Development of an evidence-based cognitive behavioral treatment program for men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. World J Urol. 2008;26(2):167-72.
137. Tripp DA, Nickel JC, Wang Y, Litwin MS, McNaughton-Collins M, Landis JR, Alexander RB, Schaeffer AJ, O'Leary MP, Pontari MA, Fowler JE Jr, Nyberg LM, Kusek JW; National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Collaborative Research Network (NIH-CPCRN) Study Group. Catastrophizing and pain-contingent rest predict patient adjustment in

men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Pain. 2006;7(10):697-708.
138. Shoskes DA, Albakri Q, Thomas K, Cook D. Cytokine polymorphisms in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: association with diagnosis and treatment response. J Urol. 2002;168(1):331-5.
139. Arisan ED, Arisan S, Kiremit MC, Tiğli H, Caşkurlu T, Palavan-Unsal N, Ergenekon E. Manganese superoxide dismutase polymorphism in chronic pelvic pain syndrome patients. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2006;9(4):426-31.
140. R.O. Roberts, M.M. Lieber, T. Rhodes, C.J. Girman, D.G. Bostwick, S.J. Jacobsen Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. Urology, 51 (1998), pp. 578-584.
141. Riley DE, Krieger JN. X Chromosomal short tandem repeat polymorphisms near the phosphoglycerate kinase gene in men with chronic prostatitis. Biochim Biophys Acta. 2002;1586(1):99-107.
142. Hedelin H, Jonsson K. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: symptoms are aggravated by cold and become less distressing with age and time. Scand J Urol Nephrol. 2007;41(6):516-20.
143. Hedelin H, Jonsson K, Lundh D. Pain associated with the chronic pelvic pain syndrome is strongly related to the ambient temperature. Scand J Urol Nephrol. 2012;46(4):279-83.
144. Parsons CL. Prostatitis, interstitial cystitis, chronic pelvic pain, and urethral syndrome share a common pathophysiology: lower urinary dysfunctional epithelium and potassium recycling. Urology. 2003;62(6):976-82.
145. Hassan AA, Elgamal SA, Sabaa MA, Salem K. Evaluation of intravesical potassium sensitivity test and bladder biopsy in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Int J Urol. 2007;14(8):738-42.
146. Herati AS, Shorter B, Srinivasan AK, Tai J, Seideman C, Lesser M, Moldwin RM. Effects of foods and beverages on the symptoms of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology. 2013;82:1376-80.
147. Cohen D, Gonzalez J, Goldstein I. The Role of Pelvic Floor Muscles in Male Sexual Dysfunction and Pelvic Pain. Sex Med Rev. 2016;4(1):53-62.
148. Westesson KE, Shoskes DA. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and pelvic floor spasm: can we diagnose and treat? Curr Urol Rep. 2010;11(4):261-4.
149. Khorasani B, Arab AM, Sedighi Gilani MA, Samadi V, Assadi H. Transabdominal ultrasound measurement of pelvic floor muscle mobility in men with and without chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology. 2012;80(3):673-7.
150. Doggweiler R, Stewart AF. Pelvic floor therapies in chronic pelvic pain syndrome. Curr Urol Rep. 2011;12(4):304-11.
151. Rethorst CD, Wipfli BM, Landers DM. The antidepressive effects of exercise: a meta-analysis of randomized trials. Sports Med. 2009;39(6):491-511.
152. Anderson RU, Orenberg EK, Morey A, Chavez N, Chan CA. Stress induced hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses and disturbances in psychological profiles in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Urol. 2009;182(5):2319-24.
153. Anderson RU, Orenberg EK, Chan CA, Morey A, Flores V. Psychometric profiles and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Urol. 2008;179(3):956-60.
154. Nickel JC, Nigro M, Valiquette L, Anderson P, Patrick A, Mahoney J, Buckley R, Corcos J, Hosking D. Diagnosis and treatment of prostatitis in Canada. Urology. 1998; 52:797–802.
155. Krakhotkin DV, Chernylovskyi VA, Bakurov EE, Sperl J. Evaluation of influence of the UPOINT-guided multimodal therapy in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome on dynamic values NIH-CPSI: a prospective, controlled, comparative study. Ther Adv Urol. 2019 Jun 26;11:1756287219857271.
156. Wagenlehner FM, van Till JW, Magri V, Perletti G, Houbiers JG, Weidner W, Nickel JC. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) symptom evaluation in multinational cohorts of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Eur Urol. 2013;63(5):953-9.
157. Erdemir F. Akut ve kronik prostatitler. Güncel Üroloji Kitabı. 2. Baskı. Editörler: Yaman MO, Kadıoglu A, Taşcı Aİ. Nobel Tıp Kitabevi. 2018. Bölüm 91. 1081-1112.
158. Erdemir F. Kronik prosttait/kronik pelvik ağrı sendromunda etiyoloji ve tanı. Endoroloji Bülteni. 2016;9:1-9.
159. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. AUA Practice Guidelines Committee. J Urol. 2003 Aug; 170(2 Pt 1):530-47.
160. Andersson KE, Gratzke CPharmacology of alpha1-adrenoceptor antagonists in the lower urinary tract and central nervous system. Nat Clin Pract Urol. 2007 Jul; 4(7):368-78.
161. Geppetti P, Nassini R, Materazzi S, Benemei S. The concept of neurogenic inflammation. BJU Int. 2008 Mar; 101 Suppl 3():2-6.
162. Alexander RB. Treatment of chronic prostatitis. Nat Clin Pract Urol. 2004 Nov;1(1):2-3.
163. J Curtis Nickel 1, John N Krieger, Mary McNaughton-Collins, Rodney U Anderson, Michel Pontari,

Daniel A Shoskes, Mark S Litwin, Richard B Alexander. Alfuzosin and symptoms of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. N Engl J Med. 2008;359(25):2663-73
164. Lee SW, Liong ML, Yuen KH, Liong YV, Krieger JN. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: role of alpha blocker therapy. Urol Int. 2007;78(2):97-105.
165. Mehik A, Alas P, Nickel JC, Sarpola A, Helström PJ. Alfuzosin treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study. Urology. 2003;62(3):425-9.
166. Nickel JC, Touma N. alpha-Blockers for the Treatment of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: An Update on Current Clinical Evidence. Rev Urol. 2012;14(3-4):56-64.
167. Cheah PY, Liong ML, Yuen KH, Teh CL, Khor T, Yang JR, Yap HW, Krieger JN.Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial. J Urol. 2003;169(2):592-6.
168. Gül O, Eroğlu M, Ozok U. Use of terazosine in patients with chronic pelvic pain syndrome and evaluation by prostatitis symptom score index. Int Urol Nephrol. 2001;32(3):433-6.
169. Nickel JC, O'Leary MP, Lepor H, Caramelli KE, Thomas H, Hill LA, Hoel GE. Silodosin for men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results of a phase II multicenter, double-blind, placebo controlled study. J Urol. 2011;186(1):125-31.
170. Nickel JC, Narayan P, McKay J, Doyle C. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial. J Urol. 2004;171(4):1594-7.
171. Thakkinstian A. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis. Anothaisintawee T, Attia J, Nickel JC, Thammakraisorn S, Numthavaj P, McEvoy M, JAMA. 2011;305(1):78-86.
172. Nickel JC, Downey J, Clark J, Casey RW, Pommerville PJ, Barkin J, Steinhoff G, Brock G, Patrick AB, Flax S, Goldfarb B, Palmer BW, Zadra J. Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized placebo-controlled multicenter trial.Urology. 200;62(4):614-7.
173. Choe HS, Lee SJ, Han CH, Shim BS, Cho YH. Clinical efficacy of roxithromycin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in comparison with ciprofloxacin and aceclofenac: a prospective, randomized, multicenter pilot trial.J Infect Chemother. 2014;20(1):20-5.
174. Shoskes DA, Thomas KD, Gomez E. Anti-nanobacterial therapy for men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and prostatic stones: preliminary experience. J Urol. 2005;173(2):474-7.
175. Thakkinstian A, Attia J, Anothaisintawee T, Nickel JC. alpha-blockers, antibiotics and anti-inflammatories have a role in the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. BJU Int. 2012;110(7):1014-22.
176. Diana K Bowen 1, Elodi Dielubanza, Anthony J Schaeffer. Chronic bacterial prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. BMJ Clin Evid. 2015;2015:1802.
177. Nickel JC, Pontari M, Moon T, Gittelman M, Malek G, Farrington J, Pearson J, Krupa D, Bach M, Drisko J; Rofecoxib Prostatitis Investigator Team. A randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. J Urol. 2003;169(4):1401-5.
178. Thakkinstian A, Attia J, Anothaisintawee T, Nickel JC. alpha-blockers, antibiotics and anti-inflammatories have a role in the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. BJU Int. 2012;110(7):1014-22.
179. Zhao Y, Zhao W, Lang G, Chen Y, Liu J, Wang G, Ma X, Gong M, Xu D, Xia S. Circumcision plus antibiotic, anti-inflammatory, and alpha-blocker therapy for the treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, multicenter trial. World J Urol. 2015;33(5):617-22.
180. Qin Z, Wu J, Tian J, Zhou J, Liu Y, Liu Z. Network Meta-Analysis of the Efficacy of Acupuncture, Alpha-blockers and Antibiotics on Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. Sci Rep. 2016 Oct 19;6:35737.
181. Okamoto K, Kurita M, Yamaguchi H, Numakura Y, Oka M.Effect of tadalafil on chronic pelvic pain and prostatic inflammation in a rat model of experimental autoimmune prostatitis. Prostate. 2018;78(10):707-713.
182. Yamaguchi H, Kurita M, Okamoto K, Kotera T, Oka M. Voiding behavior and chronic pelvic pain in two types of rat nonbacterial prostatitis models: Attenuation of chronic pelvic pain by repeated administration of tadalafil. Prostate. 2019;79(5):446-453.
183. Benelli A, Mariani S, Varca V, Gregori A, Barrese F, Cappa M. Once-daily 5 mg tadalafil oral treatment for patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Ther Adv Urol. 2018;10(12):377-381.
184. Sugimoto M, Zhang X, Ueda N, Tsunemori H, Taoka R, Hayashida Y, Hirama H, Miyauchi Y, Matsuoka Y, Naito H, Osaki Y, Kekehi Y. A phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil, suppresses stromal predominance and inflammation in a rat model of nonbacterial prostatitis. BMC Urol. 2019;19(1):99.
185. Kirby RS, Carson C 3rd, Dasgupta P. Daily phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy: a new treatment option for prostatitis/prostatodynia? BJU Int. 2014;113(5):694-5.

186. Gregory P McLennan, Iyad Khourdaji, Kim A Killinger, Judith A Boura, Kenneth M Peters. Apremilast in the Treatment of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Pilot Study. Low Urin Tract Symptoms. 2012 Sep;4(3):140-3.
187. Kaplan SA, Volpe MA, Te AE. A prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Urol. 2004;171(1):284-8.
188. Nickel JC, Downey J, Pontari MA, Shoskes DA, Zeitlin SI. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIA chronic nonbacterial prostatitis). BJU Int. 2004;93(7):991-5.
189. Leskinen M, Lukkarinen O, Marttila T. Effects of finasteride in patients with inflammatory chronic pelvic pain syndrome: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. Urology. 1999;53(3):502-5.
190. Lee CB, Ha US, Yim SH, Lee HR, Sohn DW, Han CH, Cho YH. Does finasteride have a preventive effect on chronic bacterial prostatitis? Pilot study using an animal model. Urol Int. 2011;86(2):204-9.
191. Schaeffer AJ. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIA chronic nonbacterial prostatitis). J Urol. 2005;173(3):845.
192. Chen CH, Tyagi P, Chuang YC. Promise and the Pharmacological Mechanism of Botulinum Toxin A in Chronic Prostatitis Syndrome. Toxins (Basel). 2019;11(10):586.
193. Abdel-Meguid TA, Mosli HA, Farsi H, Alsayyad A, Tayib A, Sait M, Abdelsalam A. Treatment of refractory category III nonbacterial chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with intraprostatic injection of onabotulinumtoxinA: a prospective controlled study. Can J Urol. 2018;25(2):9273-9280.
194. Falahatkar S, Shahab E, Gholamjani Moghaddam K, Kazemnezhad E. Transurethral intraprostatic injection of botulinum neurotoxin type A for the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results of a prospective pilot double-blind and randomized placebo-controlled study. BJU Int. 2015;116(4):641-9.
195. Nickel JC, Atkinson G, Krieger JN, Mills IW, Pontari M, Shoskes DA, Crook TJ. Preliminary assessment of safety and efficacy in proof-of-concept, randomized clinical trial of tanezumab for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology. 2012;80(5):1105-10.
196. Nickel JC, Forrest JB, Tomera K, Hernandez-Graulau J, Moon TD, Schaeffer AJ, Krieger JN, Zeitlin SI, Evans RJ, Lama DJ, Neal DE Jr, Sant GR. Pentosan polysulfate sodium therapy for men with chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized, placebo controlled study. J Urol. 2005;173(4):1252-5.
197. Nickel JC, Johnston B, Downey J, Barkin J, Pommerville P, Gregoire M, Ramsey E. Pentosan polysulfate therapy for chronic nonbacterial prostatitis (chronic pelvic pain syndrome category IIIA): a prospective multicenter clinical trial. Urology. 2000;56(3):413-7.
198. Wedrén H. Effects of sodium pentosanpolysulphate on symptoms related to chronic non-bacterial prostatitis. A double-blind randomized study. Scand J Urol Nephrol. 1987;21(2):81-8.
199. Westesson KE, Shoskes DA. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and pelvic floor spasm: can we diagnose and treat? Curr Urol Rep. 2010 Jul;11(4):261-4.
200. Shoskes DA, Berger R, Elmi A, Landis JR, Propert KJ, Zeitlin S; Chronic Prostatitis Collaborative Research Network Study Group. Muscle tenderness in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: the chronic prostatitis cohort study. J Urol. 2008;179(2):556-60.
201. Anderson RU, Wise D, Sawyer T, Glowe P, Orenberg EK. 6-day intensive treatment protocol for refractory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome using myofascial release and paradoxical relaxation training. J Urol. 2011;185(4):1294-9.
202. Davis SN, Morin M, Binik YM, Khalife S, Carrier S. Use of pelvic floor ultrasound to assess pelvic floor muscle function in Urological Chronic Pelvic Pain Syndrome in men. J Sex Med. 2011;8(11):3173-80.
203. Potts JM, O'Dougherty E. Pelvic floor physical therapy for patients with prostatitis. Curr Urol Rep. 2000;1(2):155-8.
204. Qin Z, Zang Z, Zhou K, Wu J, Zhou J, Kwong JSW, Liu Z. Acupuncture for Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Randomized, Sham Acupuncture Controlled Trial. J Urol. 2018;200(4):815-22.
205. Wazir J, Ullah R, Li S, Hossain MA, Diallo MT, Khan FU, Ihsan AU, Zhou X. Efficacy of acupuncture in the treatment of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: a review of the literature. Int Urol Nephrol. 2019;51(12):2093-106.
206. Li J, Dong L, Yan X, Liu X, Li Y, Yu X, Chang D. Is Acupuncture Another Good Choice for Physicians in the Treatment of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome? Review of the Latest Literature. Pain Res Manag. 2020;2020:5921038.
207. Posadzki P, Zhang J, Lee MS, Ernst E. Acupuncture for chronic nonbacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review. J Androl. 2012;33(1):15-21.
208. Lei Y, He X, Wang J, Gong X, Zheng W, Xue Y, Li Y, Zhang B, Ma J, Xue C. Effectiveness comparisons of acupuncture for chronic prostatitis/chronic pelvic

pain syndrome: A Bayesian network meta-analysis protocol. Medicine (Baltimore). 2019;98(17):e15199.
209. Chang SC, Hsu CH, Hsu CK, Yang SS, Chang SJ. The efficacy of acupuncture in managing patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A systemic review and meta-analysis. Neurourol Urodyn. 2017;36(2):474-481.
210. Wang JS, Yang J, Deng S, Yu XD, Bao BH, Liu RJ, Li HS. Acupuncture combined with tamsulosin hydrochloride sustained-release capsule in the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A study protocol for a randomized controlled trial. Medicine (Baltimore). 2020;99(12):e19540.
211. Qin Z, Wu J, Zhou J, Liu Z. Systematic Review of Acupuncture for Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. Medicine (Baltimore). 2016;95(11):e3095.
212. Qin Z, Wu J, Xu C, Sang X, Li X, Huang G, Liu Z. Long-term effects of acupuncture for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: systematic review and single-arm meta-analyses. Ann Transl Med. 2019;7(6):113.
213. Yuan P, Ma D, Zhang Y, Gao X, Liu Z, Li R, Wang T, Wang S, Liu J, Liu X. Efficacy of low-intensity extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A systematic review and meta-analysis. Neurourol Urodyn. 2019;38(6):1457-1466.
214. Rayegani SM, Razzaghi MR, Raeissadat SA, Allameh F, Eliaspour D, Abedi AR, Javadi A, Rahavian AH. Extracorporeal Shockwave Therapy Combined with Drug Therapy in Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Randomized Clinical Trial. Urol J. 2020;17(2):185-191.
215. Skaudickas D, Telksnys T, Veikutis V, Aniulis P, Jievaltas M. Extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome. Open Med (Wars). 2020;15(1):580-585.
216. Moayednia A, Haghdani S, Khosrawi S, Yousefi E, Vahdatpour B. Long-term effect of extracorporeal shock wave therapy on the treatment of chronic pelvic pain syndrome due to non bacterial prostatitis. J Res Med Sci. 2014;19(4):293-6.
217. Guu SJ, Geng JH, Chao IT, Lin HT, Lee YC, Juan YS, Liu CC, Wang CJ, Tsai CC. Efficacy of Low-Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy on Men With Chronic Pelvic Pain Syndrome Refractory to 3-As Therapy. Am J Mens Health. 2018;12(2):441-452.
218. Zimmermann R, Cumpanas A, Hoeltl L, Janetschek G, Stenzl A, Miclea F. Extracorporeal shock-wave therapy for treating chronic pelvic pain syndrome: a feasibility study and the first clinical results. BJU Int. 2008;102(8):976-80.
219. Song Z, Jin C, Bian Z, Liang C. Extracorporeal shock wave therapy decreases the number of total and degranulated mast cells and alleviates pelvic pain in a rat model of prostatitis. Mol Cell Biochem. 2021;476(4):1905-13.
220. Kastner C, Hochreiter W, Huidobro C, Cabezas J, Miller P. Cooled transurethral microwave thermotherapy for intractable chronic prostatitis--results of a pilot study after 1 year. Urology. 2004;64(6):1149-54.
221. Lin G, Reed-Maldonado AB, Lin M, Xin Z, Lue TF. Effects and Mechanisms of Low-Intensity Pulsed Ultrasound for Chronic Prostatitis and Chronic Pelvic Pain Syndrome. Int J Mol Sci. 2016;17(7):1057.
222. Lim JY, Shim SB, Yoo DH, Park YW, Kim JY, Noh JH. Therapeutic efficacy of bipolar radiofrequency thermotherapy for patients with chronic prostatitis: a retrospective analysis of 26 cases. Korean J Urol. 2012;53(7):497-501.
223. Kessler TM, Mordasini L, Weisstanner C, Jüni P, da Costa BR, Wiest R, Thalmann GN. Sonoelectro-magnetic therapy for treating chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. PLoS One. 2014;9(12):e113368.
224. Mené MP, Ginsberg PC, Finkelstein LH, Manfrey SJ, Belkoff L, Ogbolu F, Osborne D. Transurethral microwave hyperthermia in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. J Am Osteopath Assoc. 1997;97(1):25-30.
225. Liatsikos EN, Dinlenc CZ, Kapoor R, Smith AD. Transurethral microwave thermotherapy for the treatment of prostatitis. J Endourol. 2000;14(8):689-92.
226. Nickel JC, Sorensen R. Transurethral microwave thermotherapy for nonbacterial prostatitis: a randomized double-blind sham controlled study using new prostatitis specific assessment questionnaires. J Urol. 1996;155(6):1950-4.
227. Choi NG, Soh SH, Yoon TH, Song MH. Clinical experience with transurethral microwave thermotherapy for chronic nonbacterial prostatitis and prostatodynia. J Endourol. 1994;8(1):61-4.
228. Sameer Chopra, Raj Satkunasivam, Monish Aron. Feasibility of robotic radical prostatectomy for medication refractory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: Initial results Indian J Urol. 2016;32(3):238-41.
229. Yu Y, Jiang J, He Y, Wang W, Shen C, Yang B. Resveratrol improves urinary dysfunction in rats with chronic prostatitis and suppresses the activity of the stem cell factor/c-Kit signaling pathway. Mol Med Rep. 2017;16(2):1395-400.
230. He Y, Zeng H, Yu Y, Zhang J, Duan X, Liu Q, Yang B. Resveratrol improves smooth muscle carcinogenesis in the progression of chronic prostatitis via the downregulation of c-kit/SCF by activating Sirt1. Biomed Pharmacother. 2017;95:161-6.

231. Meng LQ, Yang FY, Wang MS, Shi BK, Chen DX, Chen D, Zhou Q, He QB, Ma LX, Cheng WL, Xing NZ. Quercetin protects against chronic prostatitis in rat model through NF-kappaB and MAPK signaling pathways. Prostate. 2018;78(11):790-800.
232. Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, Rajfer J. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. Urology. 1999;54(6):960-3.
233. Xiong Y, Zhou L, Qiu X, Miao C. Anti-inflammatory and anti-hyperplastic effect of Bazhengsan in a male rat model of chronic nonbacterial prostatitis. J Pharmacol Sci. 2019;139(3):201-8.
234. Mahmoud M Said, Maarten C Bosland. The anti-inflammatory effect of montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist, against estradiol-induced nonbacterial inflammation in the rat prostate. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2017;390(2):197-205.
235. Li Lin, Bao-Ping Zhu, Liang Cai. Therapeutic effect of melittin on a rat model of chronic prostatitis induced by Complete Freund's Adjuvant. Biomed Pharmacother. 2017;90:921-927.
236. Hajighorbani M, Ahmadi-Hamedani M, Shahab E, Hayati F, Kafshdoozan K, Keramati K, Amini AH. Evaluation of the protective effect of pentoxifylline on carrageenan-induced chronic non-bacterial prostatitis in rats. Inflammopharmacology. 2017;25(3):343-350.
237. Lu J, Su Y, Chen X, Chen Y, Luo P, Lin F, Zhang J. Rapamycin-induced autophagy attenuates hormone-imbalance-induced chronic non-bacterial prostatitis in rats via the inhibition of NLRP3 inflammasome-mediated inflammation. Mol Med Rep. 2019;19(1):221-30.
238. Crocetto F, Barone B, De Luca L, Creta M. Granulomatous prostatitis: a challenging differential diagnosis to take into consideration.Future Oncol. 2020;16(13):805-806.
239. Moon SK, You MW, Lim JW. Granulomatous Prostatitis Mimicking Prostate Cancer. Urology. 2020 Mar;137:e3-e5. doi: 10.1016/j.urology.2019.12.028.
240. Shukla P, Gulwani HV, Kaur S. Granulomatous prostatitis: clinical and istomorphologic survey of the disease in a tertiary care hospital. Prostate Int. 2017 Mar;5(1):29-34.
241. Calişkan S, Koca O, Akyüz M, Gümrükçü G, Karaman MI. Granulomatous prostatitis: a rare diagnosis of prostatic disease. Minerva Urol Nefrol. 2014;66(3):201-2.
242. Oates RD, Stilmant MM, Freedlund MC, Siroky MB. Granulomatous prostatitis following bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of bladder cancer. J Urol. 1988;140(4):751-4.
243. Uzoh CC, Uff JS, Okeke AA. Granulomatous prostatitis. BJU Int. 2007;99(3):510-2.
244. Shakur A, Hames K, O'Shea A, Harisinghani MG. Prostatitis: imaging appearances and diagnostic considerations. Clin Radiol. 2021;76(6):416-426.
245. Erdemir F. Prostatitler. TÜYK. 8. Ürolojik yeterlilik sınavına hazırlık kursu. 6-10 Haziran 2012. Ankara. Ders notları. 77-95.
246. Erdemir F. Prostatitlerin cinsel şlev bozuklukları ile olan ilişkileri. Anoloji Bülteni.
247. Erdemir F, Kilciler M. Prostatitler ve erkek infertilitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Androloji Bülteni. 2007;42-45.
248. Çelikel FÇ, Erdemir F, Celep A, Cumucu BE, Parlaktaş BS, Erkorkmaz Ü. Kronik pelvik ağro sendromunda psikiyatrik değerlendirme. Türkiye'de Psikiyatri.2008;10:23-8.

Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar

Uğur ÖZTÜRK, Mustafa AYDIN, Mustafa Kemal ATİLLA

105 Bölüm

TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE), önlenebilir nedenleri ve ciddi komplikasyonları olan, çoğunlukla cinsel temasla bulaşan hastalıklardır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 verilerine göre 15-49 yaş arası erkek ve kadınlarda tüm dünyada 376.4 milyon yeni, tedavi edilebilir gonore, sifiliz, klamidya, trikomonas enfeksiyonu bildirilmiştir. Bu veri her gün ortalama 1 milyonun biraz üzerinde yeni enfeksiyona tekabül etmektedir. Dünya çapında 33 milyon kişinin, HIV (Human Immunodeficiency Virus) ile enfekte olduğu ve yılda 24 milyon yeni tanı Herpes Simplex Virüs (HSV) Tip 2 olduğu bildirilmiştir.

Kötü hijyen, çoklu cinsel partner, eşcinsel ilişki, düşük sosyoekonomik seviye, sünnetsiz olmak, hayat kadınlarıyla ilişki ve önleyici yöntem kullanmama CYBE için risk faktörleridir. CYBE'lerin önemi, Birleşmiş Milletler'in Millenium Gelişim Hedefleri ile ortaya konmuş ve hastalıkların ve yoksulluğun engellenmesi hedeflenmiştir. Bu hedef doğrultusunda hastalığın kontrolü ve engellenmesi için en önemli basamaklar eğitim, semptomsuz enfekte bireylerin tespiti ve tedavisi, riskli partnerlerin değerlendirilip tedavi edilmesi, cinsel alışkanlıkların değiştirilmesi ve önleyici yöntemlerin uygulanması ve risk altındaki hastaların aşılanması gibi gözükmektedir.

1. GENİTAL AKINTILI HASTALIKLAR

Üretrit ve Servisit

Üretrit, enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan nedenlerle ortaya çıkabilen üretral bir enflamasyondur. Üretrit genellikle alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile kendini gösterir ve alt üriner sistemin diğer enfeksiyonlarından ayırt edilmelidir. Sıklıkla hastalar dizüri, üretral kaşıntı hissi ve bununla beraber açık renkli pürülan veya mukopürülan akıntı tarif eder. Kadınlarda vaginal epitelyumun Neisseria gonorrhoeae ve Chlamidia trachomatis'e karşı dirençli olması nedeniyle endoservikal mukopürülan akıntıya neden olan serviks tutulumu daha

sık izlenmektedir. Üretral enfeksiyon tipik olarak cinsel temas yoluyla yayılır.

Terapötik ve klinik açıdan, Neisseria gonorrhoeae'nin neden olduğu Gonokoksik Üretrit (GÜ), Non-Gonokoksik Üretritten (NGÜ) ayırt edilmelidir. NGÜ, birçok enfeksiyöz etiyolojiye sahip olabilen, spesifik olmayan bir tanıdır. Etken patojenler arasında Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum ve Trichomonas vaginalis bulunur. Ureaplasma spp'nin rolü üretrit etkeni patojenler olarak tartışmalıdır. Son veriler, U. parvum'un değil, U. urealyticum'un NGÜ'de etiyolojik bir ajan olduğunu göstermektedir. İzole neden olan patojenlerin prevalansı: C. trachomatis %11-50; M. genitalium %6-50; Üreplazmalar %5-26; T. vajinalis %1-20 ve adenovirüsler %2-4. Olguların yaklaşık %20'sinde etken tanımlanamayabilir.

Gonokoksik Üretrit (Neisseria gonorrhoeae)

N. gonore gram negatif diplokokdur, oksidaz pozitiftir. Bakterinin kendine ait, bakteri virulansını gösteren pilileri vardır. Bu pililerin konak mukozasına tutunmayı sağlamasının yanında antifagositik özellikleri de vardır. Pilisi olmayan bakteriler hastalık yapmazlar. Üretral akıntıdan yapılan gram boyamanın tanısal değeri yüksek olup tarama testi olarak da kullanılabilir. Üretral akıntıdan yapılan gram boyamada her sahada 5'ten fazla intrasellüler yerleşim gösteren gram negatif diplokok görülmesi veya ilk idrar örneğinden alınan sedimentte ≥ 10 polimorfonükleer lökosit (PMNL)/HPF varlığı, N. gonore için tanı koydurucudur. Hastalığın inkübasyon süresi 3-14 gündür. Gonokok enfeksiyonu erkeklerde oldukça nadiren asemptomatik olarak izlenirken, kadınların yaklaşık yarısında asemptomatik seyreder.

N. gonore spesifik tanısı için nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) kullanılır. NAAT'ların duyarlılığı ve özgüllüğü, klamidyal ve gonokok enfeksiyonlarının teşhisi için mevcut diğer testlerden daha iyidir. N. gonore ve C. trachomatis kültürleri esas olarak tedavi başarısızlıklarını değerlendirmek ve mevcut tedaviye karşı gelişen direnci izlemek için kullanılır. Gonore teşhisi koyulan hastalar diğer hastalıklar açısından da araştırılmalıdır. Antibiyotik direncinin takibi açısından kültür ve antibiyotik duyarlılık testleri büyük önem taşımaktadır. Antijen saptama testleri de diğer bir spesifik tanı yöntemidir.

Erkeklerde üretrit komplikasyonları; epididimit, dissemine gonokokal enfeksiyonlar ve Reiter sendromudur. Kadın cinsel partnerlerde meydana gelen üretrit komplikasyonları ise pelvik inflamatuar hastalık (PİH), salpenjit, tuboovaryan abse, ektopik gebelik ve infertilitedir. Çocuklarda ise neonatal pnömoni ve neonatal oftalmik tutuluma neden olabilir.

Şiddetli üretrit için tanı konulduktan sonra ampirik tedavi başlanmalıdır. Hastanın semptomları hafifse, NAAT'ların sonuçlarına göre yönlendirilen gecikmiş tedavi önerilir. Risk altındaki tüm cinsel partnerler hasta gizliliği korunarak değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir.

GÜ ile NGÜ birlikteliği sık olduğundan GÜ tedavisine, Chlamidia'ya yönelik tedavinin de eklenmesi, Chlamidia testlerinden daha ucuz maliyetli olması nedeniyle önerilmektedir. Bu yüzden N. gonore enfeksiyonunda rutin birinci basamak teda-

vi intramusküler ya da intravenöz 1 gram seftriakson ve tek doz oral 1 gram azitromisin kombinasyonudur. Ancak Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'ın son güncellenmiş önerisi; adolesanlarda ve yetişkinlerde komplike olmayan gonore tedavisi için artık iki ilaçlı yaklaşım değil; sadece tek doz 500 mg seftriakson enjeksiyonu uygulanması şeklindedir. Azitromisin, diğer antimikrobiyallere kıyasla uygun duyarlılık oranları ve C. trachomatis koenfeksiyonu olasılığı nedeniyle önerilir. Seftriakson verilemiyorsa sefiksim 400 mg tek doz verilebilir. Azitromisin alerjisi olanlarda seftriakson ya da sefiksimle beraber doksisiklin, kombinasyon tedavisi olarak kullanılır. Tedavi tamamlanıncaya kadar cinsel perhiz önerilir ve belirtilerin ortaya çıkmasından 60 gün öncesine kadar ilişkide bulunulan partnerler de tedavi edilmelidir.

Non-gonokoksik üretrit

Non-gonokoksik üretritin (NGÜ) en sık etkeni Chlamidia trachomatis (D-K serotipleri)'dir. Üretral sekresyonda diplokok saptanmaksızın inflamasyon bulgularının izlenmesi üretrit olgularının %35-40'ından sorumlu olan Chlamidia trachomatis enfeksiyonunu düşündürür. Tanı kadınlarda idrar örneği ve vajinal süründülerle, erkeklerde ise üretral sürüntü ile konabilir. Bu mümkün değilse NAAT, direk floresan antikor (DFA) testi veya kültür ile tanı konulur. Bu enfeksiyonun özelliği genç hasta enfeksiyonu olması ve sıklıkla inatçı enfeksiyonlara yol açmasıdır. İnkübasyon süresi, gonorede olduğu gibi 3-14 gündür. Genç erkeklerde epididimitin en sık nedeni Chlamidia trachomatis'dir. Etkilenen kadınlarda enfeksiyon %75 oranda asemptomatik seyreder ve tedavi edilmeyen olguların %40'ı PİH ile sonuçlanmaktadır. Fallop tüpü skarlaşması sebebiyle ektopik gebelik ve infertiliteye yol açabilir. Doğum sırasında anneden bebeğe geçebilir.

Diğer bir NGÜ etkeni flagellalı bir protozoon olan Trichomonas vaginalis'tir. İnkübasyon süresi 4-28 gündür. Her iki cinste de genellikle asemptomatik seyreder. Erkeklerde üretrit, epididimit ve prostatite sebep olarak üretral akıntı ve dizüri, kadınlarda ise kötü kokulu sarı-yeşil renkli vaginal akıntıya sebebiyet verebilir. Sünnetsiz erkeklerde artmış T. vaginalis enfeksiyonu riski ve T. vaginalis enfeksiyonu olan kadınlarda da artmış HIV bulaşma riski söz konusudur. Kadınlar için vaginal sekresyon idrardan daha değerli kültür materyali iken, erkeklerde üretral sürüntü, idrar veya semen örnek olarak kullanılabilir. Kadınlarda vaginal sürüntü veya idrar örneğinde, erkeklerde üretral sürüntü örneğinde NAAT yöntemleri yüksek duyarlılık ve özgüllük ile tanı koydurucu olmaktadır. OSOM hızlı Trikomonas testi ve Affirm VP3 testleri diğer tanı koydurucu testler olmasına rağmen tanıda en sık kullanılan yöntem akıntının mikroskobik incelenmesidir.

Mycoplasma genitalium, NGÜ olgularının yaklaşık %15-25' inden sorumlu tutulan bir patojendir. Genital florada %80 oranında kommensal olarak bulunabilmeleri sebebiyle sıklıkla asemptomatik olarak seyreder. Erkekte üretrit, kadında akut endometrite sebep olabilir. Kültürde yavaş üremesinden dolayı spesifik tanıda NAAT tercih edilmektedir. Hücre duvarı olmadığı

için beta-laktam içeren antibiyotiklere dirençlidir.

Tanımlanmış bir patojeni olmayan NGÜ için, birinci basamak tedavi olarak yedi gün boyunca günde iki kez 100 mg oral doksisiklin kullanılmalıdır. Alternatif olarak, tek doz oral azitromisin birinci gün 500 mg ve iki-dört gün 250 mg kullanılabilir. Tek doz azitromisin 1 gr ile tedavi edilen M. genitalium enfeksiyonlarında artmış makrolid direnci tedavi etkinliğini düşürmektedir. Bu yüzden makrolid dirençli enfeksiyonda 7-14 gün moksifloksasin 400 mg kullanılabilir.

Klamidya üretriti için azitromisin 1 g tek doz veya günde iki kez 100 mg doksisiklin 7 gün boyunca kullanılması etkili seçeneklerdir. Ofloksasin ve levofloksasin gibi kinolonlar 2. seçenek olarak kullanılabilir. T. vaginalis'in neden olduğu üretrit için, birinci basamak tedavi olarak oral metronidazol veya tinidazol 2 g tek doz önerilir. İnatçı NGÜ durumunda, tedavi M. genitalium ve T. vaginalis'i de kapsayacak şekilde düzenlenmelidir.

Hastalar, sadece terapötik uyum söz konusu olduğunda, semptomların devam etmesi veya tekrarlamasından şüpheleniliyorsa, tedavi tamamlandıktan sonra patojen eradikasyonunun kontrolü için izlenmelidir. Hastalara, tedaviye başladıktan sonra yedi gün boyunca cinsel ilişkiden kaçınmaları ve semptomlarının düzelmesi ve cinsel partnerlerinin yeterince tedavi edilmesi sonrasında cinsel ilişkiye başlamaları önerilmelidir.

Bakteriyel vaginozis

Bakteriyel vaginozis, vaginanın normal florasında bulunan laktobasillerin azalması ve florada bulunan diğer mikroorganizmaların ya da flora dışı patojenlerin baskınlaşması sonucu oluşan polimikrobiyal bir enfeksiyondur. Sorumlu patojenler genellikle Provitella, Bacteroides ve Mobilinkus suşları, Gardnerella vaginalis, Ureaplasma ve Mycoplasmadır. Vaginal akıntı ve kokunun en sık sebebidir. Çoklu cinsel partner, vaginal duş ve sık uterin kanamalar enfeksiyon riskini artırır. Bakteriyel vaginozisi olan hastalar diğer CYBE açısından risk altındadır.

Tanı gram boyama veya klinik kriterlere göre konulur. Gram boyamada laktobasil azalması ya da yokluğu, kıvrımlı gram negatif çomaklar ve gram negatif/pozitif kokların görülmesi tanıda yardımcıdır. Klinik olarak ise aşağıdaki 4 kriterden 3'ünün bulunması tanı koydurur.

1. Homojen, beyaz, vaginal duvarı kaplayan kötü kokulu akıntı,
2. Akıntı mikroskopisinde ipucu hücrelerinin (clue cells) varlığı,
3. Vaginal PH'ın 4.5 dan yüksek olması,
4. Vaginal akıntının %10 KOH ile muamele edilmesinden sonra veya öncesinde bayat balık kokusu oluşması.

Tedavide; günde 2 kez 500 mg oral metranidazol 7 gün boyunca, günde 1 kez 2 g oral tinidazol 2 gün boyunca, günde 1 kez 1 g oral tinidazol 5 gün boyunca, günde 2 kez 300 mg oral klindamisin 7 gün boyunca, günde 1 kez gece yatarken 100 mg intravaginal klindamisin ovül 3 gün süreyle, günde 1 kez 5 g intravaginal metroinidazol jel %0.75 5 gün süreyle veya günde 1 kez gece yatarken 5 g intravaginal klindamisin

%2 krem 7 gün süreyle seçeneklerinden biri kullanılabilir. Partner tedavisi önerilmemektedir.

Vulvovaginal kandidiyazis

Kandida vajiniti, en sık Candida albicans'ın sebep olduğu beyaz sarımsı akıntıyla kendini gösteren bir enfeksiyondur. Ayrıca disparoni, genital kaşıntı ve dizüri diğer semptomlardır. Diyabet, immünsüpresif kullanımı, kötü hijyen ve antibiyotik kullanımı kandida enfeksiyon riskini artıran faktörlerdir. Kadınların yaklaşık %75'i hayatlarının bir döneminde vulvovaginal kandidiyazis geçirmekte ve %40-45'inde iki veya daha fazla kandida enfeksiyonu görülmektedir. Olguların %10-20'si komplike vulvovaginal kandidiyazis şeklinde seyretmektedir.

Klinik olarak vulvar kaşıntı, ödem, kokusuz peynir kesiği şeklinde vaginal akıntı vulvovaginal kandidiyazisi düşündürsede, kesin tanı vaginal akıntının mikroskobik incelenmesinde maya ve miçellerin görülmesi ile konur.

Komplike olmayan enfeksiyonlarda tek doz 150 mg oral flukonazol yeterli olmaktadır. Tekrarlayan, ciddi ve nonalbicans kandida enfeksiyonlarında ise 1. gün, 4. gün ve 7. günde birer doz olmak üzere toplam 3 doz 150 mg PO flukonazol önerilmektedir. Nonalbicans kandida enfeksiyonlarında klotrimazol %1 krem ve mikozanol %2 krem gibi topikal veya oral azol içeren ilaçlarla 7-14 günlük uzun süreli tedavi önerilmektedir. Gebelikte sadece topikal azol tedavileri önerilmektedir ve tedavi için 2. trimesterin beklenmesi uygun olacaktır.

2- GENİTAL ÜLSER İLE KARAKTERİZE HASTALIKLAR

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların birçoğu genital ülserle karakterizedir. Bu enfeksiyonlar içinde en sık Herpes simpleks virüs (HSV) ve Sifiliz görülür. Bu iki ajan genital, oral veya perianal ülserde bir arada da bulunabilir. Şankroid ve Donovanozis daha nadir görülür. Enfeksiyon dışı nedenler arasında Behçet hastalığı, malignite, travma, ilaç reaksiyonu, liken planus gibi nedenler de akılda bulundurulmalıdır. Genital ülserli olgularda tanı için sadece öykü ve fizik muayene yeterli değildir. Tedaviye yanıtsız ülsere lezyonlardan alınacak biyopsi, olası malignite açısından değerlidir. Genital lezyonlu olgularda HIV araştırmasına yönelik testler de yapılmalıdır.

Genital Herpes

Genital herpes; kronik, yaşam boyu süren viral bir enfeksiyondur. Herpes genitalis, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar arasında en yaygın olanıdır. Genital herpese, Tip 1 ve Tip 2 HSV (Herpes simpleks virüs) neden olur. Olguların %85-95'i HSV Tip 2, %10-15'i HSV Tip 1 vakalarıdır. Tekrarlayan genital herpes vakalarının çoğuna HSV Tip 2 neden olur. HSV Tip 1 uçuk olarak gözlenen oral enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Oral-genital ilişki ile bulaşarak genital herpese yol açabilmektedir. İnkübasyon süresi 1-26 gün arasında olup, çoğunlukla dört gün civarındadır. Henüz tanı konulamamış asemptomatik dönemde bulaştırıcılık oranı yüksektir. HSV Tip 1 ve 2 de başlangıç bulguları aynıdır. Eritemli cilt zemininde grup halinde izlenen veziküller patognomonik-

tir. Bu veziküller, bir sinir dağılım trasesi ile ilgili değildir. Veziküller, püstüllere ve ülserlere ilerler. Sonuçta primer enfeksiyonda, genital ve anal bölgede ağrılı ülserler ve iki taraflı ağrılı inguinal lenfadenopati karakteristiktir.

Tipik semptomlar, ağrı ve özellikle kadınlarda vulvanın ağrılı inflamatuar şişmesini ve dizüriyi içerir. Üretral lezyonlar kadınlarda geçici üriner retansiyona neden olabilir. Kadınlarda ülserasyon dışında abrazyon, fissür ve kaşıntı gibi cilt lezyonları da görülebilir. Herpes'in ciddi klinik tablosunda; yaygın enfeksiyon, pnömoni, hepatit, menenjit, ensefalit görülebilir. HSV Tip 2 de nüks oranı HSV Tip 1'den yüksek olduğu için tanıda viral alt tipin belirlenmesi, prognoz ve takip açısından önemlidir. Viral kültür, herpes enfeksiyonu tanısında önemlidir. Yüksek spesifiteye sahip olan viral kültür, virüsü beş gün içinde izole edebilir. Veziküler lezyon varken viral yük yüksek olduğundan, kültür yüksek duyarlılığa sahiptir. Bir nükleik asit amplifikasyon yöntemi olan PCR (polymerase chain reaction) diğer tanı yöntemidir. Spesifik antikor testleri ile de geçmişte alınan enfeksiyonla şimdiki enfeksiyon ayrımı yapılabilir.

Yeni edinilmiş genital herpes, ciddi genital ülserasyonlar ve nörolojik tutulum ile birlikte uzun süreli klinik hastalığa neden olabilir. Başlangıçta ilk atakta hafif klinik belirtilere sahip herpesli kişilerde bile şiddetli veya uzun süreli semptomlar gelişebilir. Bu nedenle, ilk genital herpes atakları olan tüm hastalar antiviral tedavi almalıdır. Onaylanmış antiviral ajanlar oral asiklovir, valasiklovir ve famsiklovirdir. Tedavide topikal antiviral uygulama etkin değildir.

İlk klinik atak tedavisinde; günde üç kez ağızdan (p.o.) asiklovir 400 mg veya günde beş kez asiklovir 200 mg p.o 7-10 gün veya valasiklovir 1gr p.o. günde iki kez 7-10 gün veya famsiklovir 250 mg p.o. günde üç kez 7-10 gün kullanılabilir.

Herpes tekrarladığında atak tedavisi uygulanabilir; asiklovir 400 mg p.o. günde üç kez beş gün, asiklovir 800 mg p.o. günde iki kez beş gün, asiklovir 800 mg p.o. günde üç kez iki gün, valasiklovir 500 mg p.o. günde iki kez üç gün, valasiklovir 1gr p.o. günde tek doz beş gün, famisiklovir 125 mg p.o. günde iki kez beş gün veya günde iki kez famisiklovir 1gr p.o. tek gün rejimlerinden birisi uygulanır. Lezyon belirdikten sonra 24 saat içinde tedavi hemen başlanmalıdır.

Baskılayıcı tedavi; asiklovir 400 mg p.o. günde iki kez veya valasiklovir 500mg günde tek doz (1 gr daha etkin) veya famsiklovir 250 mg p.o. günde iki kez şeklinde kullanılabilir. Günlük baskılayıcı tedavide, asiklovir ile 6 ay, valasiklovir ve famsiklovir ile bir yıla kadar günlük tedavinin etkinliği, güvenirliği gösterilmiş olup, nüksler %80 oranında azaltılabilmektedir.

Ciddi hastalık tedavisi; 2-7 gün boyunca veya klinik iyileşme gözlemlenene kadar 8 saatte bir asiklovir 5-10 mg/kg intravenöz (iv), ardından en az 10 günlük toplam tedaviyi tamamlamak için oral antiviral tedavidir. Genital herpesi olan hastaların asemptomatik seks partnerleri, genital lezyon öyküleri açısından sorgulanmalı ve HSV enfeksiyonu için Tipe özgü serolojik testler önerilmelidir.

Şankroid

Gram negatif Haemophilus ducreyi'nin neden olduğu şankroid, Africa, Asya-Pasi-

fik bölgesi yanı sıra Latin Amerika ve Karayipler'deki ülkelerde görülebilmektedir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Erkekler arasında sünnetsiz olanlarda daha sık görülür. 1-21 gün arasında değişen inkübasyon süresi vardır. Ağrılı bir genital ülser ve hassas süpüratif inguinal adenopati kombinasyonu, şankroid tanısını düşündürür. Ülsere eşlik eden lenfadenopatinin özelliği, tek taraflı, süpüratif ve fistülize olma eğiliminin olmasıdır.

Ülsere ait eksüdanın karanlık alan incelemesinde sifiliz etkeni görülmemesi, ülserlerin başlangıcından en az 7 gün sonra yapılan sifiliz için serolojik testin negatif olması; ülser eksüdası üzerinde gerçekleştirilen bir HSV PCR testi veya HSV kültürünün negatif olması şankroid tanısını düşündürür.

Tedavi; azitromisin 1 g p.o. tek doz veya seftriakson 250 mg intramüsküler veya siprofloksasin 500 mg p.o. 3 gün boyunca günde iki kez veya eritromisin 500 mg p.o. 7 gün boyunca günde üç kez şeklinde kullanımdır. Siprofloksasin gebelik ve emzirme döneminde kontrendikedir. Olgunun partneri de tedavi edilmelidir. Yaklaşık üç gün sonra başlayan ülserdeki iyileşme iki hafta sürebilmektedir. HIV pozitif hastalarda ve sünnetsiz erkeklerde lezyon prepisyum altında ise iyileşme geç olmaktadır. İnguinal lenf nodları (bubon) büyük ve patlamaya eğilimli ise aspirasyon veya eksizyon ile drenajı semptomatik rahatlama sağlar.

Sifiliz

Spiroket olan Treponema pallidum bakterisinin neden olduğu sifiliz, cinsel yolla veya gebelikte dikey geçişle bulaşan sistemik bir hastalıktır. T. pallidum, invazivliği ve bağışıklık yanıtından kaçınma özelliği ile bilinir. Klinik belirtiler, çoğalan spiroketlere verilen lokal inflamatuar yanıtlardan kaynaklanarak sıklıkla diğer hastalıklardaki belirtileri taklit eder. Hastalık klinik bulgulara göre evrelere ayrılır. Primer sifilizde temastan yaklaşık üç hafta sonra genital bölgede ağrısız sert ülser (şankr) görülür. Bilateral ağrısız inguinal veya bölgesel lenf nodu eşlik eder. Primer lezyonların ardından 6-8 hafta sonra; ateş, baş ağrısı ve yanlarda, omuzlarda, kolda, göğüste veya sırtta, sıklıkla da avuç içlerini ve ayak tabanlarını içeren makülopapüler döküntüler görülür. Mukokutanöz lezyonlar ve ağrısız yaygın lenfadenopatiler diğer bulgulardır. Tedavi edilmeyen bireylerin %15-40'ında, ciddi kardiyak veya nörolojik semptomların, şiddetli deri veya viseral lezyonların veya kemik tutulumunun görüldüğü tersiyer sifiliz gelişebilmektedir. Nörolojik tutulum, nörosifiliz olarak adlandırılır ve sifilizin herhangi bir aşamasında görülebilmektedir. Daha yeni veriler, belki de yaygın antibiyotik kullanımı nedeniyle, tersiyer sifilizin günümüzde daha az yaygın olabileceğini düşündürmektedir. Çok sayıda vaka raporu ve küçük seriler, HIV enfeksiyonunun, sifilizli kişilerde nörolojik komplikasyonlara yatkınlık oluşturduğunu düşündürmektedir. Klinik belirti vermeyen ancak serolojinin pozitif olduğu olgular latent sifiliz ve bir yıldan önce kazanılmış ise erken latent sifiliz olarak adlandırılır.

Tanı için genital ülserden veya sekonder sifilizin döküntülü lezyonlarından alınan numunelerde karanlık alan mikroskobisi veya direkt floresan antikor (DFA) testleri ile mikroorganizmanın görülmesi bir

yöntemdir. Kullanım güçlüğü ve kesin tanı koydurmaması nedeniyle karanlık alan mikroskobisi yaygın olarak kullanılmamaktadır. Günümüzde tanı, serolojik temele dayanan nontreponemal (RPR, VDRL) ve treponemal (FTA-ABS, TPHA) testlerle konulmaktadır. Non-treponemal tarama testlerinden (VDRL, RPR) biri ile elde edilen pozitif serolojik bulgunun, TPHA ya da FTA-ABS ile doğrulanması gerekir. (VDRL: Veneral Disease Research Laboratory, RPR: Rapid Plasma Reagin, TPHA: Treponema pallidum Hemagglutination Assay, FTA-ABS: Fluorescent Treponemal Antibody Absorption).

Erişkinlerde primer, sekonder veya erken latent sifilizin tedavisinde benzatin penisilin G 2.4 milyon ünite intramüsküler (i.m.) tek doz uygulanmaktadır. Penisilin alerjisi olan hastalarda, 14 günlük günde 2 kez 100 mg doksisiklin p.o. veya 14 günlük günde 2 kez 500 mg tetrasiklin p.o. rejimlerinden biri önerilmektedir. Penisilin tedavisinde baş ağrısı, kas ağrıları ve ateş ile kendini gösteren Jarisch-Herxheimer reaksiyonu olarak adlandırılan akut febril bir reaksiyon ortaya çıkabilir. Bu reaksiyon gebelerde fetal distres ve prematur eyleme sebep olabilir. Tedavide antipiretikler yararlı olabilse de reaksiyonu önleyici özelliği yoktur.

Geç latent sifiliz veya nörosifiliz bulgusu olmayan tersiyer sifilizde benzatin penisilin G 2.4 milyon ünite i.m. haftada bir, üç hafta süresince verilir. Doksisiklin tedavisinin dört hafta verilmesi alternatiftir.

Nörosifiliz ve sifilitik göz hastalığı durumunda 10-14 gün boyunca her dört saatte bir 3-4 milyon ünite i.v. kristalize penisilin G verilir. Alternatif olarak 10-14 gün boyunca günde bir kez 2,4 milyon ünite penisilin G i.m. ile günde dört kez probenesid 500 mg p.o. birlikte verilebilir. Tedavi alan olgular 6. ve 12. aylarda nontreponemal (VDRL, RPR) testlerle değerlendirilmelidir. Tedaviye yanıtın göstergesi antikor titrelerinde dört kattan fazla düşüş olmasıdır.

Lenfogranuloma inguinale

Etken Chlamydia trachomatis'in L1, L2, L3 tipleridir. Penis, anüs veya vulvovajinal bölgede ortaya çıkan ağrısız ülsere lezyon, fark edilmeden iyileşebilir. Ülsere lezyonun gerilemesinden 2-6 hafta sonra gelişen ağrılı tek taraflı süpüratif inguinal lenfadenopati genelde en yaygın başvuru nedenidir. Proktokolit, anorektal fistül, perirektal veya derin iliak lenf nodu büyümesi, üretral hasar, genital bölgede elefantiazise yol açabilen doku hasarı ve skar görülebilir.

Tanıda, genital veya rektal ülserler, inguinal lenfadenopati veya proktokolit için diğer etiyolojilerin dışlanması önemlidir. Bunun yanında kültür değerlidir. Genital lezyonlar, rektal bölge ve lenf nodundan alınan numunelerden kültür yapılabilir. Ayrıca doğrudan immünofloresan veya nükleik asit tespiti ile etken gösterilebilir. Serolojik testlerle tanı desteklenebilir. Kompleman fiksasyon titreleri 64'ün üzerinde olması veya mikroimmünofloresan titrelerinin 256'nın üzerinde olması tanıyı doğrular.

Tedavide, 21 gün boyunca günde iki kez 100 mg doksisiklin p.o. veya yine 21 gün boyunca günde dört kez eritromisin 500 mg p.o. verilir. Hamile ve emziren kadınlar için eritromisin ile tedavi önerilmektedir. Hastanın semptomlarının başlamasından

önceki 60 gün içinde cinsel temasta bulunan kişiler, 7 gün boyunca günde iki kez, 1 g tek doz azitromisin p.o. veya 100 mg doksisiklin p.o. ile tedavi edilmelidir.

Granuloma inguinale (Donovanozis)

Hücre içi gram negatif bakteri olan Klebsiella granulomatis'in (önceden Calymmatobacterium granulomatis olarak adlandırılan) neden olduğu genital ülseratif bir hastalıktır. Hastalık Amerika Birleşik Devletleri'nde nadiren görülse de Hindistan dahil olmak üzere bazı tropikal ve gelişmekte olan bölgelerde endemiktir. Genellikle bölgesel lenfadenopati olmaksızın genital veya perine üzerinde ağrısız, yavaş ilerleyen ülseratif lezyonlar görülür. Subkutan granülomlar (psödobubolar) da oluşabilir. Lezyonlar oldukça vasküler olup kanamaya eğilimlidir. Enfeksiyonun pelvise yayılması ile ekstra genital enfeksiyon oluşabilir. Karın içi organlara, kemiklere veya ağıza yayılabilir.

Etken ajanın kültür yöntemi ile tanısı güçtür. Lezyondan alınan örneğin karanlık saha incelemesinde hücre içi organizmaların (Donovan cisimcikleri) saptanması tanı için karakteristiktir.

Tedavide birkaç antimikrobiyal rejim etkili olmuştur. Ancak yalnızca sınırlı sayıda kontrollü çalışma yayınlanmıştır. Önerilen tedavi, tüm lezyonlar tamamen iyileşene kadar ve en az üç hafta boyunca haftada tek doz 1 gr veya günde tek doz p.o. 500 mg azitromisin olup alternatif tedaviler; en az 3 hafta boyunca ve tüm lezyonlar tamamen iyileşene kadar günde iki kez 100 mg doksisiklin p.o. veya günde iki kez 750 mg siprofloksasin p.o. veya günde dört kez 500 mg Eritromisin p.o. veya günde iki kez p.o. Trimetoprim-sülfametoksazol (160 mg/800 mg) dur. Tedavi uzun süreli ve lezyonlar kaybolana kadar sürdürülmelidir.

3. GENİTAL SİĞİLLER

İnsan papilloma virüs (HPV) enfeksiyonu

Yaklaşık 100 tipi tanımlanan HPV'nin en az 40 tanesi genital bölgeyi enfekte edebilmektedir. Onkojenik, yüksek riskli HPV enfeksiyonu servikal, penil, vulvar, vajinal, anal ve orofaringeal kanserlere ve kanser öncülerine neden olur. HPV ilişkili servikal kanserlerin %99'dan fazlasında ve anal kanserlerin %84'den fazlasında yaygın olarak HPV 16 ve 18 tespit edilmiştir. Onkojenik olmayan, düşük riskli HPV enfeksiyonu, HPV Tip 6 ve 11, dış genital bölgenin herhangi bir yerinde gözle görülebilen genital siğillere (condylomata accuminata, kondilom) neden olur.

Üroloji kliniklerine başvuran erkeklerde idrar örneklerinin %6'sında HPV saptanmıştır. İnfertilite tedavisi için başvuran 430 erkeğin katıldığı bir kesitsel çalışma, semen numunelerinin % 14.9'unda HPV tespit etmiştir. Ancak semendeki HPV varlığı, bozulmuş semen kalitesi ile ilişkili bulunamamıştır. Buna karşılık bir meta-analiz, hastaların % 4.5-15.2'sinde seminal HPV'nin erkek fertilitesinde azalma ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

HPV doğrudan ciltten cilde veya mukozal temas yoluyla yayılır. Çok sayıda cinsel partnerin olması, homoseksüel ilişki, sigara, bağışıklık sisteminin zayıf olması, sünnetsiz olma gibi risk faktörleri tanımlanmıştır.

İnsan papilloma virüsünün temizlenme süresi 1,3 ila 42,1 ay arasında değişmektedir. HPV genotipinin, hastaların özelliklerinin ve etkilenen vücut bölgesinin bu durumda rolü vardır. Yüksek riskli HPV varyantlarının en yüksek insidansına sahip olan HPV 16'da temizlenme oranı en düşüktür.

Günümüzde erkeklerde HPV için onaylanmış bir test yoktur. HPV lezyonlarını tanımlamak için fizik muayene değerlidir. Subklinik HPV lezyonlarını teşhis etmek için bir asetik asit testi yapılabilir. Tanı kesin değilse veya kanser şüphesi varsa biyopsi yapılmalıdır. İntraüretral kondilomlar genellikle distal üretral meatusla sınırlı olarak nadir görülürler. Üretrosistoskopi, intraüretral ya da mesane siğillerinin varlığını teşhis etmek için kullanılabilir.

HPV enfeksiyonlarının yaklaşık %90'ı herhangi bir sorun oluşturmadan iki yıl içinde vücut tarafından temizlenir. Bununla birlikte, HPV enfeksiyonu anogenital siğiller olarak ortaya çıktığında, bulaşmasını önlemek ve rahatsızlığı en aza indirmek için tedavi gereklidir.

Kendi kendine uygulamaya uygun tedaviler; on altı hafta boyunca haftada üç kez gece yatarken tüm dış siğillere uygulanan imikimod % 5 krem veya sinekateşin %10-15'lik veya günde iki kez, üç gün, ardından dört gün dinlenme, dört veya beş hafta uygulanan % 0.5'lik podofilotoksindir. Hekim tarafından uygulanan tedaviler: kriyoterapi, eksizyon, elektrocerrahi, elektrokoter ve lazer tedavisidir. Tüm müdahaleler arasında, nüks riskini en aza indirmede cerrahi eksizyon en etkili tedavi olarak görünmektedir. Tedavi seçiminde siğil sayısı, boyutu, yeri, hasta tercihi, hekim deneyimi belirleyicidir. HPV ile ilişkili hastalıklar için önleyici müdahale olarak erkek sünneti yapılması önerilmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde ruhsatlandırılmış birkaç HPV aşısı vardır: HPV Tip 16 ve 18 ile enfeksiyonu önleyen bivalan aşı (Cervarix), HPV Tip 6, 11, 16 ve 18 ile enfeksiyonu önleyen kuadrivalan aşı (Gardasil) ve HPV Tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58 ile enfeksiyonu önleyen 9-valanlı aşı. Ancak erkeklerin rutin aşılaması günümüzde Avustralya, Kanada, ABD ve Avusturya dâhil olmak üzere sadece birkaç ülkede uygulanmaktadır. Erkek olguda aşılamanın amacı, dış genital lezyonların ve genital siğillerin önlenmesi, anal ve penis kanserlerinin yanı sıra baş ve boyun kanserlerinin oranını azaltmaktadır. HPV aşısı, bireyin HPV durumundan bağımsız olarak genital HPV ile ilişkili hastalıklara karşı orta derecede etkilidir. Daha önce HPV ile karşılaşmamış erkeklerde daha yüksek aşı etkinliği gözlenmiştir. Cinsel aktivitenin başlangıcından önce aşı kaynaklı optimum koruma sağlamak amacıyla erkek ve kız çocuklara erken HPV aşısı önerilmektedir.

4. PARAZİTER ENFEKSİYONLAR

Pedikulozis pubis

İnsan kasık biti olan Phthirus pubis'in sebep olduğu paraziter bir enfeksiyondur. Genellikle kasık ve pubik alanda yerleşim gösterir. Etkilenen bölgede ürtiker benzeri reaksiyona neden olarak yoğun kaşıntıya sebebiyet verir. Kasık kılları arasında bitin veya kıl dibine yakın şekilde yumurtaların görülmesi ile tanı konur. Tedavide permetrin %1'lik krem etkilenen alana sürülüp 10

dakika sonra yıkanmalıdır. Semptomlar 1 hafta içinde kaybolmamışsa tedavi tekrarlanır. Alternatif olarak da tek doz 250 µg/kg oral ivermektin, 2 hafta sonra tekrar edilecek şekilde verilebilir. Dirençli olgularda %5 malathion solüsyonu uygulanması ve 8-14 saat sonra uygulama bölgesinin yıkanması önerilen tedavidir. Hastanın cinsel partneri de tedavi edilmeli, kıyafetleri ve kontamine olabilecek diğer eşyaları temizlenmelidir.

Scabies (Uyuz)

Scabies (uyuz); Sarcoptes scabie adı verilen akarların sebep olduğu tüm dünyada yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Gözle görülemeyen ancak mikroskopla seçilebilen akarlar insan derisinde tüneller açarak bu tünellerin içinde yaşar. Sıklıkla cinsel temasla bulaşır ve inkübasyon süresi 2-6 haftadır. Uyuzun en önemli belirtisi şiddetli gece kaşıntısıdır. Kendisi, yumurtaları veya dışkılarına karşı oluşan immün reaksiyon sıklıkla izlenen kaşıntının nedenidir. Uzun papüller tarzındaki lezyonlar patojenin yerleştikleri bölgelerdir. Tanı papüllerin yağlı bistüri ile kazınarak etkenin toplanıp mikroskobik değerlendirilmesi ile mümkündür. Tedavide boyun altı tüm vücut bölgesine permetrin %5 krem uygulanarak 8-14 saat sonra vücudun yıkanması önerilir. Alternatif olarak tek doz 200 µg/kg oral ivermektin ve bunun 2 hafta sonra tekrarı tedavisi de uygulanabilir. Hasta ile beraber ev halkı ve kişiyle doğrudan ve uzun süreli yakın teması olanların da tedavi edilmesi gerekir. Uyuz hastası ve evde beraber yaşadığı kişiler tarafından kullanılan giysiler, çarşaflar ve havlular temizlenmelidir.

5. HIV (Human Immunodeficiency Virus)

HIV retrovirüs ailesinde yer alan bir RNA virüsüdür ve HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki tipi vardır. HIV-1 tüm dünyada ve ABD de yaygın iken, HIV-2 Batı Afrika'da ve Portekiz gibi bazı Avrupa ülkelerinde yaygındır.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1985 yılından 31 Ocak 2021 tarihine kadar doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan 26.447 HIV (+) kişi ve 1974 AIDS vakası mevcuttur. Vakaların % 81.05'i erkek, % 18,95'i kadın olup % 15,6'sı yabancı uyruklu kişilerden oluşmaktadır. Vakaların en fazla görüldüğü yaş grubu, 25-29 ve 30-34 yaş grubudur. Bulaş yoluna göre dağılımına bakıldığında, vakaların % 47,2'inin cinsel yolla bulaşmakta olduğu, cinsel yolla bildirilen bu vakaların % 68,8'inin bulaşma yolunun heteroseksüel cinsel ilişki olduğu bilinmektedir. Ayrıca, vakaların %1,1'inin bulaşma yolu damar içi madde kullanımı olup, % 51.3'ünün bulaş yolu bilinmemektedir. Dünyada ise DSÖ 2020 verilerine göre 37.6 milyon HIV ile yaşayan insan mevcut olup bunların üçte ikisi Afrika ülkelerindedir. Ayrıca 2020 yılında 690.000 kişi HIV ile ilgili nedenlerden yaşamını kaybetmiş ve 1.5 milyon kişi yeni enfekte olmuştur.

Primer HIV enfeksiyonu: %50-70 oranında virüsün alınmasından yaklaşık 3-6 hafta sonra görülür. Ateş, halsizlik, lenfadenopati ve deri döküntüsü, kilo kaybı, oral ülser gibi spesifik olmayan belirtiler ile karakterizedir. Semptomlar bir veya birkaç hafta içinde virüse immün cevaba veya plazmadaki virüs miktarına bağlı olarak ortaya çıkar.

Seropozitiflik dönemi: Virusun alınmasından 6-12 hafta sonra Anti-HIV antikorları pozitifleşir.

Asemptomatik dönem: Virüsün alınmasından bağışıklık yetersizliğinin ortaya çıkması arasındaki süre değişkenlik gösterse de ortalama olarak 10 yıl kabul edilmektedir.

Erken semptomatik dönem: Ateş, nedeni tespit edilemeyen kilo kaybı, tekrarlayan diyare atakları, baş ağrısı gibi semptomların görüldüğü dönemdir.

Geç semptomatik dönem: Erken semptomatik dönemdeki semptomlar bu dönemde de devam eder. Herpes simplex ve kandida gibi fırsatçı enfeksiyonlar ve neoplazilerin görülme riski artmıştır.

İleri evre: Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) olarak tanımlanır.

HIV enfeksiyonu tipik olarak kısa süre seyreden akut viral hastalık olarak başlayıp uzun yıllar süren kronik bir hadiseye dönüşmektedir. Kronik evrede immün sistem için kritik rol üstlenen CD4 T lenfositlerde ilerleyen bir azalma ve sonuçta yaşamı tehdit eden semptomatik immün yetmezlik tablosu ortaya çıkar. İmmün yetmezliğin baskın olarak göze çarptığı, hastalığın bu son evresi Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS) olarak isimlendirilir.

AIDS tanısı alan hastalar yüksek ihtimalle AIDS'e bağlı nedenlerle yaşamını yitirmektedir ancak erken başlanan antiretroviral tedavilerle normal yaşam süreleri sağlanabilmektedir. Akut dönemde şüphelenip tetkik yapmak önemlidir. Çünkü bu dönemde plazmada ve genital sekresyonlarda çok miktarda virüs bulunmaktadır ve bulaştırıcılığı yüksektir. Ancak bu dönemde yapılan testler sıklıkla negatif saptanmakta ve hastalarda genellikle nonspesifik semptomlar bulunmaktadır. Bu yüzden CBYE açısından risk taşıyan bireylerde, HIV akla getirilmelidir. Böylece hastalığın erken dönemlerde yakalanma ihtimalini artırıp hastalar için uygun ve efektif tedavi imkânları sağlanabilir.

Tanı, serolojik olarak HIV-1 ve HIV2 ye karşı gelişen antikorların veya virolojik olarak HIV virüs antijenleri ya da RNA'sının saptanmasıyla konulur. HIV tanısı doğrulandıktan sonra, multidisipliner yaklaşımla hızlıca tedaviye başlanmalıdır. Tedavide revers transkriptaz inhibitörleri (zidovudin, didanozin, zalsitabin, stavudin, lamivudin, nevirapin, delavirdin), proteaz inhibitörleri (saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir) ve füzyon inhibitörleri kullanılır.

Hastalıktan korunma ve hastalığı önlemede, kondom kullanımı, CYBE'lerin önlenmesi, cinsel sağlık eğitimi ve antiretroviral ajanlarla tedavi önemlidir. Ayrıca rutin Üroloji pratiğinde CYBE tanısı konulan hastalar ya da risk alındaki kişilerde HIV olasılığı da akla getirilmeli ve araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sexually transmitted infections (STIs). Geneva: World Health Organization; 2019. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis) [cited 2019 May 24].
2. T.C. Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı Hastalıklar Sürve-

yans ve Kontrol Esasları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Resmi Gazete; 02. 04. 2011/ 27891.
3. Gewirtzman A, Bobrick L, Conner K, Tyring SK. Epidemiology of Sexually Transmitted Infections. In: Gross G and Tyring SK, eds. Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases. New York: Springer; 2011:13-34
4. 2. United Nations, We Can End Poverty 2015 Millenium Development Goals.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2013. Atlanta: US Department of Health and Human Services, 2014.
6. Zhang, N., et al. Are Ureaplasma spp. a cause of nongonococcal urethritis? A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE, 2014. 9: e113771.
7. Horner, P.J., et al. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. Int J STD AIDS, 2016. 27: 928.
8. Gaydos C, M.N., Hardick A, Hardick J, Quinn TC., Mycoplasma genitalium compared to chlamydia, gonorrhoea and trichomonas as an aetiological agent of urethritis in men attending STD clinics. Sex Transm Infect 2009; 85:438
9. Miller, J.M., et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. Clin Infect Dis, 2018. 67: e1.
10. Lindegren MR, S.F., Hewitt SM, Rutledge TF, McGee PA, Holland BJ, et al, editors., Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2015;55:3-4.
11. Workowski, K.A., et al. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Cent Dis Contr, 2015. 64: 1
12. Meites E., Llata E., Braxton J., et al. Trichomonas vaginalis in selected U.S. sexually transmitted disease clinics: testing, screening, and prevalence. Sex Transm Dis 2013;40:865-869.
13. Bayraktar MR, Ozerol IH, Gucluer N, Celik O. Prevalence and antibiotic susceptibility of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in pregnant women. J Int Dis, 2010; 14: 90-5.
14. Read, T.R.H., et al. Azithromycin 1.5g over 5 days compared to 1g single dose in urethral mycoplasma genitalium: Impact on treatment outcome and resistance. Clin Infect Dis, 2017. 64: 250.
15. Lau, C.Y., et al. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. Sex Transm Dis, 2002. 29: 497.
16. Sena, A.C., et al. Persistent and recurrent Trichomonas vaginalis infections: Epidemiology, treatment and management considerations. Exp Rev Anti-Infect Ther, 2014. 12: 673.
17. Wagenlehner, F.M.E., et al. The Presentation, Diagnosis, and Treatment of Sexually Transmitted Infections. Deutsches Arzteblatt International, 2016. 113: 11.
18. World Health Organization. Laboratory Diagnosis of Sexually Transmitted Infections, Including Human Immunodeficiency Virus, Geneva 2003. ISBN 978 92 4 150584 0.
19. Frenk TL, Potts JM. Sexually Transmitted Infections. In: Wein AJ, ed. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:402-16.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. MMWR, June 2015; 64(3):1–138.
21. Lewis DA, Mitjà O. Haemophilus ducreyi: from sexually transmitted infection to skin ulcer pathogen. Curr Opin Infect Dis. 2016 Feb;29(1):52-7. doi: 10.1097/QCO.0000000000000226.
22. Radolf JD, Tramont EC, Salazar JC. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. 2014. pp. 2684–2709.
23. Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: resurgence of an old problem. JAMA. 2003 Sep 17; 290(11): 1510-4.
24. Papp JR, Schachter J, Gaydos C, et al. Recommendations for the laboratory-based detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae–2014. MMWR Recomm Rep. 2014 Mar; 14; 63(RR-02): 1-19.
25. O'Farrell N. Donovanoz. Sex Transm Infect 2002; 78: 452–7.
26. Management of Human papilloma virus in men, EAU Guideline 2021.
27. Nakashima K, et al. Risk factors for human papillomavirus detection in urine samples of heterosexual men visiting urological clinics in Japan. J Infect Chemother, 2018. 24: 713.
28. Luttmer R, et al. Presence of human papillomavirus in semen in relation to semen quality. Human Reprod, 2016. 31: 280.
29. Lyu Z, et al. Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility: A systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis, 2017. 17: 714.
30. Gilson R, et al. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020. 34: 1644.
31. Galinczynski EM, Elston DM. What's eating you? Public lice (Pthirus pubis). Cutis 2008;81: 109-114
32. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi

Başkanlığı 2021. https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatislik.html
33. McAninch JW, L.T., editors., Smith & Tanagho's General Urology. San Francisco; 2013
34. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/
35. Daar ES, Little S, Pitt J, Santangelo J, Ho P, Harawa N, Kerndt P, Glorgi JV, Bai J, Gaut P, Richman DD, Mandel S, Nichols S; Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. Ann Intern Med. 2001 Jan 2;134(1):25-9

Ürosepsis

Nezih TAMKAÇ, Sefa Burak PORGALI, Sadık GÖRÜR

106 Bölüm

GİRİŞ

Ürosepsis, idrar yolundan ve/veya erkek genital organlarından kaynaklanan enfeksiyona, konağın düzensiz tepkisinin neden olduğu yaşamı tehdit eden çoklu organ işlev bozukluğu durumudur. Ürosepsis, tüm sepsis vakalarının %20-30'unu oluşturur ve potansiyel olarak septik şoka, tek başına sepsise göre daha şiddetli bir hastalığa, yüksek morbidite ve mortaliteye yol açabilir (1, 2). Hipotansiyon gelişmesinden sonra başlanan gecikmiş tedavi mortalitede %7,6 artışla sonuçlandığından, ürosepsisi hızlı bir şekilde tanımak ve zamanında etkin tedavi sağlamak çok önemlidir (3). Sepsis ve ürosepsis nadir görülmemekte, genel olarak yılda 31,5 milyon vakayı teşkil etmektedir ve bu vakaların 5 milyonundan fazlasının ölümle sonuçlandığı tahmin edilmektedir. Ayrıca, sepsis geçiren hastaların yaklaşık %20'sinde kognitif veya fiziksel sekel kalabildiği bildirilmiştir (2). Diğer sepsis tiplerinin aksine ürosepsiste en sık izole edilen patojen *Escherichia coli'dir* ve bunu diğer Enterobacteriaceae türleri izlemektedir. Pulmoner veya abdominal sepsisin aksine, ürosepsise sıklıkla tek bir mikroorganizma neden olmaktadır. Bakteriyel direncin hızla artması nedeniyle mikrobiyal patojeni hızlı bir şekilde izole etmek çok önemlidir, çünkü uygun bir küratif tedavi ile ESBL (extended spectrum beta lactamase) üreten mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyon vakalarında dahi hayatta kalma şansı önemli ölçüde artmaktadır (4, 5). Ürosepsis için en sık gözlenen nedenler arasında konjenital anomaliler, üriner sistem taş hastalığı veya üriner sistemin herhangi bir bölgesinde staza neden olan ve idrarın normal akışını engelleyen obstrüksiyonlar yer almaktadır. Bunların dışında ürolojik girişimler ve transrektal ultrasonografi eşliğinde alınan prostat biyopsileri de ürosepsise neden olabilmektedir. Son zamanlarda antibiyotiklerin yanlış ve gereksiz kullanımı sonucunda gelişmiş olan direnç nedeniyle florokinolon gibi üroloji pratiğinde sık kullanılan antibiyotiklerle sağlanan cerrahi proflaksi yetersizliği de ürosepsis nedenleri arasında yer almaya başlamıştır (6).

SEPSİS VE SIRS MEKANİZMASI

Sepsis birçok antagonistik mekanizmayı içinde barındıran dinamik bir sendromdur. Toll benzeri reseptörler (örn., TLR-2, TLR-4) ve hasarla ilişkili moleküler örgü reseptörleri gibi patern tanıma reseptörlerinin situmulasyonu ve büyük miktarlarda proinflamatuar sitokinlerin (örn., IL-1 ve IL-6) sekresyonu sonucu konak immun sistemi stimüle olmaktadır (7). Klinik olarak hiperinflamatuar cevap ve ardından devam eden süreçte anerji veya immunoparalitik bir yanıt olarak karşımıza çıkabilmektedir. Çoğunlukla bakteriler tarafından lipopolisakkarit salınımını takiben lökositler tarafından sitokinlerin sentezlenmesi ve salınımı ile inflamatuar yanıt başlamaktadır. Gram-negatif bakterilerin lipopolisakkaritleri ve Gram-pozitif bakterilerin peptidoglikan, teikon veya lipoteikon asitleri (PAMP) makrofaj, nötrofil ve endotel hücreleri üzerindeki TLR-2 ve CD-14 gibi hücresel reseptörlere bağlanmaktadır (8). IL-1, IL-6, IL-8, TNF ve PAF gibi mediatör sitokinlerin transkripsiyonunu indükleyen nükleer faktör-κB ve protein-kinaz C vb. hücre içi haberciler aktive edilir. Bu faktörler, kemokinler, prostaglandinler, tromboksan, lökotrien veya nitrik oksit gibi mediatörleri aktive veya antagonize edebilmektedir (9-11). Ayrıca IL-17 sitokinler, lenfositler ve fagositler arasındaki çapraz iletişimi sağlamakta, böylece doğal ve adaptif bağışıklık sistemini birbirine bağlamaktadır (12). Diğer sepsis türlerinde olduğu gibi ürosepsiste de, konakçının tepkisi ciddiyeti belirlemekte ve sonucu açıkça etkilemektedir.

Sepsis aynı zamanda kompleman sistemi ve otonom sinir sistemini tetiklemektedir. Kompleman sistemi sepsiste aktive olmaktadır. Hematopoetik büyüme faktörleri uyarılmakta, nötrofillerin salınmasına ve yeni nötrofillerin oluşumuna yol açmaktadır. Ayrıca, nötrofiller aktive olmakta, proteazlar ve serbest oksijen radikalleri gibi bakterisit maddeler üretilmektedir. B ve T lenfositleri, antikorların sentezi ve hücresel bağışıklık sistemi uyarılır. İkincil aracılar bu süreci güçlendirerek şiddetli bir pro-inflamatuar reaksiyona yol açmaktadır. Bu süreçte kas proteinleri bozulmakta ve salınan amino asitler antikor sentezi için kullanılmaktadır. Endotel hücrelerinde PAF ve nitrik oksit üretimi tetiklenmekte, bu da hipotansiyona yol açmaktadır. Endotel hücrelerinin zarar görmesi aynı zamanda dokularda ödem oluşumuna yol açmaktadır. Endotelyal pro-koagülatör aktivite ve plazminojen-aktivatör inhibitör maddenin sentezi artmaktadır. Bu durum da pıhtılaşma sistemini aktive etmektedir (8, 9, 13). Pıhtılaşma sisteminin aktive olması ve Protein C gibi antikoagülan mekanizmaların inhibe edilmesi, tromboza ve yaygın damar içi pıhtılaşmaya yatkınlık yaratmaktadır.

Bununla birlikte parasempatik sistem, sempatik sistem ve enterik sinir sistemin bileşenlerini oluşturduğu otonom sinir sistemi ve hipotalamo-hipofiz-adrenokortikal sistem, bağışıklık sistemi çapraz ilişki gösterip birbirlerini regüle ederler (14). Sempatik sistem, lenfoid organları uyarır ve düzenler. Noradrenalin makrofaj yüzeyindeki α_2 reseptörlerini uyararak TNF-a salınmasına neden olurken, β-reseptörlerinin uyarılması ise pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını inhibe etmektedir (15). Pro-inflamatuar sitokinler, hipotalamustaki sempatik merkezi

ve adrenokortikotropik hormonun ekspresyonunu indükleyen ve hipotalamo-hipofiz-adrenokortikal aksı aktive eden hipotalamik merkezleri uyarmaktadır. Ardından, kortizol adrenal bezlerden salınır, nükleer faktör-κB'yi baskılayarak ve anti - inflamatuar IL - 4 ve 10'u artırarak anti-inflamatuar yanıta yol açmaktadır (16). Parasempatik sistem, vagal sinir yoluyla veya asetilkolin reseptörleri aracılığıyla inflamasyonu algılayarak beyindeki belirli merkezlere etki etmektedir. Asetil-kolin salınımı, TNF-α gibi pro-inflamatuar sitokinlerin ve ayrıca kolinerjik anti-inflamatuar yol olarak adlandırılan HMGB1 salınımını azaltmaktadır (12, 17). Önemli bir nokta da, dalağın vagal dalları dalakta sitokin sentezini baskılayabilir (12).

Sepsis sırasında kortikosteroidler gibi steroid hormonları veya seks hormonları, özellikle de testosteron etkilenir. Makrofaj inhibe edici faktör hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezler tarafından salgılanır ve kortikosteroidin anti-inflamatuar aktivitesini antagonize eder (12).

Sepsiste sistemik semptomları olan hastalar için SOFA (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment) skoru ya da quick SOFA kriterleri ile değerlendirilmektedir (Tablo 1) (18). Sepsis hastanın immun

Tablo 1. Sepsis Tanısında kullanılan SOFA ve Quick SOFA Kriterleri

SOFA Kriteri

Puan	0	1	2	3	4
Sistem					
Solunum PaO2/FiO2, mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) solunum desteği ile	<100 (13.3) solunum desteği ile
Koagülasyon					
Platelet sayısı ×103/μL	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Karaciğer					
Bilirubin, mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Kardiyovasküler	OAB ≥70 mm Hg	OAB <70 mm Hg	Dopamin <5 veya dobutamin (tüm dozlar)	Dopamin 5.1-15 veya epinefrin ≤0.1 veya norepinefrin ≤0.1	Dopamin >15 veya epinefrin >0.1 veya norepinefrin >0.1
Santral S.S.					
Glaskow Koma Skalası	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal					
Kreatin, mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0
İdrar Çıkışı				< 500	< 200

qSOFA (Quick SOFA) Kriteri

Puan	**0 puan**	**1 puan**
Solunum sayısı >22/dk		
Evet		
Hayır		
Mental durum değişikliği		
Evet		
Hayır		
Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg		
Evet		
Hayır		

sisteminin enfeksiyona karşı verdiği düzensiz ve aşırı yanıtın neden olduğu organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Organ disfonksiyonu ise SOFA ya da quick SOFA kriterleriyle belirlenir. SOFA skorunda 2 ya da daha fazla artış organ disfonksiyonu ile ilişkilidir. Quick SOFA kriterlerinde ise 2 ve üzeri skor kötü prognoz göstergesidir.

ÜROSEPSİS RİSK FAKTÖRLERİ

Ürosepsisin üroloji pratiğinde önemli mortalite ve morbidite nedeni olması sebebiyle literatürde sepsis gelişimi için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bu faktörler hastaya yapılan cerrahi müdahaleye bağlı değişmekle birlikte genellikle birden fazla risk faktörü sepsis gelişimine neden olmaktadır. Sıklıkla üreteral taş, tümörler, üreteral striktürler, üreterosel, polikistik böbrek hastalığı ve gebelik gibi üriner obstruksiyon yaratan nedenler, enfeksiyona yatkınlığı arttırdığı gibi verilen tedavilerin etkinliğini de azaltarak ürosepsise yol açabilmektedir (19). Bunlara ek olarak, immün sistemi baskılayan diabetes mellitus, AIDS, kronik böbrek hastalığı gibi hastalıklar, transplantasyon veya otoimmun hastalıklar nedeniyle immünsupresif kullanımı, kemoterapi sonrası gelişen nötropeni, ve kronik steroid kullanımı ürosepsis gelişimi açısından yüksek risk oluşturmaktadır. Kalıcı üretral kateterler, nefrostomi ya da double j stent gibi yabancı cisimler, nörojen mesane ve vezikoüreteral reflü gibi üriner sistemi etkileyen patolojiler ürosepsis oluşumu açısından risk faktörüdür. Son olarak da, üriner sistem strelizasyonu sağlanmadan yapılan peruktan nefrolitotomi, üreterorenoskopi, retrograd intrarenal cerrahi vb. endoürolojik girişimler, transrektal prostat iğne biyopsisi, üretra darlıklarının endoskopik veya açık cerrahi ile tedavisi ve transüretral prostat rezeksiyonlar gibi ürolojik girişimler ürosepsis gelişimi açısından risk faktörleri arasında yer almaktadırlar. Ayrıca yapılan endoürolojik vakalarda üriner sistem steril olmasına rağmen uzun süren cerrahi, birden çok veya büyük taşlara müdahale, üst üriner sistemde yüksek basınca neden olan işlemler yine ürosepsis için risk oluşturmaktadırlar. Literatürde retrograd intrarenal cerrahi (RIRS) operasyonu olan hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu olması, operasyon süresinin 60 dk'dan fazla olması, hastanın 40 yaş altı olması, rezidü taş miktarı gibi faktörlerin operasyon sonrasında enfeksiyöz komplikasyonları arttırdığı gösterilmiştir (20). Yine böbrek taşı tedavisinde uygulanan perkütan nefrolitotomide (PCNL) ürosepsis gelişimi açısından ana risk faktörlerinin artmış intrapelvik basınç, taş yükü, kompleks taş varlığı, operasyon süresi, rezidü taş varlığı olduğu gösterilmiştir (21-23). Transrektal biyopsi için de daha önce antibiyotik kullanımı olan hastalarda biyopsi sonrası enfeksiyon ve ürosepsise daha fazla rastlanmıştır. Transrektal USG eşliğinde prostat biyopsisi sonrası enfeksiyoz komplikasyonlarda en önemli faktörün diyabet varlığı olduğu bunun yanında daha önce üriner sistem enfeksiyonu geçirmiş olmak veya yakın zamanda antibiyotik kullanımı, yurt dışı seyahat öyküsü ve daha önce biyopsi öyküsünün enfeksiyoz komplikasyonları arttırdığı bildirilmiştir

(24, 25). Bu işlemler öncesinde idrar kültürlerinin alınması enfeksiyöz komplikasyonları azaltmakta oldukça önemlidir.

PATOJENLER

Ürosepsis; diğer sepsis türlerinden farklı olarak sepsise neden olan en sık patojenler gram negatif bakteriler ve bunların içinde de *Escherichia coli* olup bu oran (%52)'dir. Geri kalan diğer önemli patojenler ise; Proteus spp, Enterobacter spp, Klebsiella spp, P.Aeruginosa ve Enterococci gibi bakterilerdir (26).

Geleneksel bilgilerin aksine, idrarın steril olmadığı son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılan 16S ribozomal RNA skeanslama sonrası üriner sistem enfeksiyonu semptomu olmayan sağlıklı erkek ve kadınların idrar analizinde birçok bakteri türü saptanmıştır(27). Bu nedenle, ne zaman ve nasıl bakteriüriyi tedavi etmemiz gerektiği ve bunun tüm bakterileri eradike etmeden yapmayı belirlememiz gerektiği ve de sağlığı iyileştirirken üriner sistem microbiomasını da tekrar eski sağlıklı hale getirmek olduğu vurgulanmaktadır (28).

TANI

Ürosepsis erken tanı konulması ve acil müdahele edilmesi gereken hayati tehdit eden bir durumdur. Sepsis farklı klinik semptomlarla karşımıza çıkabilir. Semptomlar genellikle non-spesifik olabilmektedir.

- Vücut ısısının ≥ 38 °C veya < 36 °C olması
- Taşikardi: ≥ 90 atım/dakika
- Takipne: ≥ 20 soluk/dakika
- Respiratuvar alkaloz: PaCO2 ≤ 32 mm Hg
- Lökosit: ≥ 12.000/µl veya ≤ 4.000/µ ile karakterize SIRS kriterleri uyarı semptomlarıdır. Ancak, son çalışmalarda SIRS kriterleri sepsise dahil edilmemiştir (18).

Bu bulgulara ateş, bulantı-kusma, flank ağrı, kosto-vertebral açı hassasiyeti, dizüri, üriner retansiyon, sık idrara çıkma, erkeklerde skrotal ya da prostatik ağrı eşlik edebilir. Ürosepsisten şüphelenildiğinde, hastadan idrar tahlili, rutin biyokimyasal analizle birlikte böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum inflamatuar markerları, idrar kültürü, çift kol kan kültürü alınmalıdır. Eğer üriner sistem apsesi varsa, uygun hastalarda apse drene edilip drenaj sıvısından kültür gönderilmelidir.

Ürosepsiste USG veya BT etyoloji açısından erken dönemde yapılmalıdır. Ultrasonografi kolay ulaşılabilir, maliyeti düşük, noninvaziv bir tetkiktir. Ayrıca kontrast madde ihtiyacının olmaması ve radyasyon kullanılmaması bu tetkikin avantajlarıdır. Üriner sistem taşlarının, hidronefroz ve piyonefrozun görüntülenmesinde yararlıdır. Ancak hem cihaz kalitesine hem de uygulayan doktorun deneyimine bağımlı bir tetkiktir. Ultrasonografi akut pyelonefritte parankimal patolojileri göstermede BT veya MRI daha az sensitiftir. Bilgisayarlı tomografi özellikle apselerin, perirenal patolojilerin veya üriner sistem obstrüksiyonunun değerlendirilmesi açısından daha faydalıdır. MRI kontrast madde allerjisi olan, böbrek yetmezliği veya gebelik gibi nedenlerle radyasyondan kaçınılan hastalarda önemli bir tetkiktir.

SEPSİS BİYOMARKERLARI

A. C-Reaktif Protein (CRP)

Karaciğerde üretilen bir akut faz reaktanıdır. İnflamasyon başlangıcından 24–36 saat sonra üretilmeye başlar. CRP, Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere bağlanarak lökositlerin adhezyonunu ve komplemana bağımlı yolak ile bakterilerin fagosite edilmelerini sağlar. Sağlıklı bireylerde kan CRP düzeyi <5 mg/L'dir ve bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda kan CRP farklı düzeylerde yükselir. Otoimmun hastalıklar, onkolojik patolojiler ve cerrahi sonrasında yükselen nonspesisifk bir markerdır. High sensitive CRP (hs-CRP) ise daha düşük seviyelerdeki CRP değerini ölçen, özellikle iskemik SVO ya da kalp hastalığı taramalarında kullanılan bir markerdır. Bazı çalışmalarda perkütan nefrolitotomi operasyonundan önce ölçülen hs-CRP/Albumin oranı yüksek olan hastalarda PCNL operasyonu sonrası enfeksiyon ve SIRS görülme olasılığının arttığı bildirilmiş (29).

B. Prokalsitonin

Mevcut sepsis markerları içerisinde en değerli biyomarker prokalsitonin'dir. CRP' ye kıyasla daha spesifik bir markerdir. Bakteriyel enfeksiyonun diğer enfeksiyon türlerinden ayırt edilmesinde daha etkindir (30). 0,5 ng/mL'nin altındaki değer ciddi sepsis ya da septik şoku dışlarken 2 ng/mL'nin üzerindeki değerler ise ciddi sepsis ya da septik şok'u düşündürür. Febril idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda prokalsitonin 0,25 ng/mL cutoff değerinin bakteriyemiyi %95 sensitivite, %50 spesifite ile belirlediği bulunmuştur. Sonuç olarak güncel pratikte CRP ve prokalsitonin en sık kullanılan biyobelirteçlerdendir.

C. Mid-regional Proadrenomedullin (MR-proADM)

Adrenomedullin; inflamasyon sürecinde ve sepsisten septik şoka ilerlemede rol oynayan başta vasküler endotelyal hücreler olmak üzere çeşitli organ ve dokulardan salgılanan bir moleküldür. Vücuttaki genel etkileri: vazodilatasyon, pozitif inotrop etki, diürezis, natriürezis ve bronkodilatasyondur. Aktif adrenomedullinin kanda tespiti zordur. Mid-regional Proadrenomedullin (MR-proADM); aktif adrenomedullin seviyelerini gösteren bir belirteçtir. Mid-regional Proadrenomedullin (MR-proADM); farklı derecelerde organ yetmezliği olan sepsis ya da septik şoktaki hastaların tanı ve prognozunu belirleme açısından önemli bir belirteçtir (31).

D. Serum Laktat Düzeyi

Serum Laktat düzeyi, organ disfonksiyonun belirteçidir. Sepsiste mortalite ile ilişki olduğundan yakından izlenmelidir.

E. Interlökin-6 (IL-6)

IL-6 proinflamatuar sitokin olmakla birlikte sepsisle ilişkili belirteçtir. İnflamasyon, malignite, nekroz gibi patolojilerde makrofaj, fibroblast, T-lenfosit, endotel gibi hücrelerden sentezlenir. Enfeksiyon oluştuğunda seviyesi hızla artan hassas bir biyobelirteçtir. Ürosepsis semptomları başlamadan 2 saat önce kanda en yüksek seviyeye ulaşır. Bu amaçla bazı çalışmalar ürosepsis oluşumunu tanımlamak için en erken ve en

değerli inflamatuar belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir (32). PCNL operasyonu sonrası görülen sepsis olgularında postoperatif 2.saatte ve 1.günde ölçülen IL-6, ürosepsis erken tanı belirteci olarak kullanılabilmesi açısından önem arz etmektedir (32). Fakat bu markerın ölçümü henüz klinik standartlara dahil edilememiştir.

F. Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi (Systemic İmmune İnflammation –Sıı) ve Nötrofil, Platelet, Lenfosit, Monosit Sayısına Dayanan Belirteçler

Son zamanlarda PCNL operasyonu yapılan hastalarda operasyon sonrası SIRS ya da septik komplikasyonları öngörmede yararlı olabilecek; Nötrofil, Platelet, Lenfosit, Monosit gibi kan hücrelerinin preoperatif ölçümüne dayanan bazı çalışmalar yayınlanmıştır. Bunların en önemlisi Sistemik İmmun İnflamasyon (SII) indeksidir.

Sistemik İmmun İnflamasyon (SII) indeksi: $\frac{nötrofil \times platelet}{lenfosit}$ ile ölçülen bir belirteçtir.

İlk olarak hepatosellüler karsinom başta olmak üzere, kolon kanseri, mide kanseri ve prostat kanserinde prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Perkütan nefrolitotomi operasyonu olan hastalarda operasyon öncesi bakılan SII indeksi, operasyon sonrasında SIRS gelişimiyle ilişkili bir faktör olduğu gösterilmiştir (33). Aynı çalışmada NLR*, LMR**, PLR*** oranları incelenmiş, fakat SII indeksinin diğer belirteçlerden daha üstün bir prediktif değer gösterdiği belirlenmiştir. Perkütan nefrolitotomi de preoperatif SII indeksinin kullanılmasının yüksek riskli hastaları belirlemede klinisyenlere rehberlik edebileceği öngörülmektedir (33).

$$*\text{NLR}: \frac{Nötrofil}{Lenfosit} \text{ oranı}$$

$$**\text{LMR}: \frac{Lenfosit}{Monosit} \text{ oranı}$$

$$***\text{PLR}: \frac{Platelet}{Lenfosit} \text{ oranı}$$

ÜROSEPSİS TEDAVİSİ VE YÖNETİMİ

Ürosepsis yönetimi; yoğun bakım uzmanı ve enfeksiyon hastalıkları uzmanıyla multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Yakın mönitörizasyon takibi nedeniyle yoğun bakımda takip edilmelidir.

Genel olarak ürosepsis tedavisi 3 ana kategoriden oluşur:

- Nedene yönelik: Enfeksiyon odaklarının ortadan kaldırılması ve antibiyoterapi
- Destekleyici tedaviler: Hemodinamik ve Pulmoner stabilizasyon
- Ek/Yardımcı tedaviler: Glukokortikoid ve İnsülin tedavisi (26)

A. Nedene Yönelik Tedaviler

(Antibiyoterapi tedavisi ve enfeksiyon odaklarının ortadan kaldırılması)

Urosepsis tanısı konulduktan sonra hızlıca idrar kültürü ve 2 adet kan kültürü alınmalıdır ve en geç 1 saat içinde geniş spektrumlu ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır. Başlangıçta 2'li ampirik antibiyoterapi başlamanın ek faydası gösterilmemiştir (Tablo 2) (34)

Tablo 2. Sepsis tedavisinde kullanılan antibiyotikler (35).

Antibiyoterapi	doz	süre
Sefotaksim	2 gr,günde 3 kez	7-10 gün[1]
Seftazidim	1-2 gr,günde 3 kez	7-10 gün[1]
Seftriakson	1-2 gr,gün	7-10 gün[1]
Sefepim	2 gr,günde 2 kez	7-10 gün[1]
Piperasilin/Tazobaktam	4,5 gr,günde 3 kez	7-10 gün[1]
Seftolozan/Tazobaktam	1,5 gr,günde 3 kez	7-10 gün[1]
Seftazidim/Avobaktam	2,5 gr,günde 3 kez	7-10 gün[1]
Gentamisin[2]	5 gr,gün	7-10 gün[1]
Amikasin[2]	15 gr,gün	7-10 gün[1]
Ertapenem	1 gr,gün	7-10 gün[1]
İmipenem/Silastatin	0,5 gr,günde 3 kez	7-10 gün[1]
Meropenem	1 gr,günde 3 kez	7-10 gün[1]

1-Tedaviye yanıt yavaş seyirliyse tedavi uzatılabilir
2-Ürosepsiste tekli kullanımıyla ilgili çalışma yok

Kültür sonuçlarına göre uygulanan antibiyoterapiler gözden geçirilmeli ve gerektiğinde ilaç değişikliği hemen yapılmalıdır. Görüntülemede renal veya perinefritik apse olgularında apse drenajı yapılıp drenaj sıvısından kültür gönderilmelidir. Üriner sistemde obstrüksiyon ve staz mevcutsa obstruksiyon olguya göre nefrostomi ya da double j stent ile giderilmelidir. Eğer prostatit ya da epididimit gibi vakalarda post voiding rezidü hacmi yüksekse üretral yoldan foley kateter takılması yerine suprapubik kateter ile drenaj sağlanmalıdır.

B. Destekleyici Tedaviler

Hemodinamik stabilizasyon doku oksijenizasyonunun sağlanması açısından önemlidir. İlk sekiz saat içinde en az 30 mL/kg kristalloid sıvı IV yoldan verilmelidir (konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır). Kristaloidler ile yeterli kan basıncı artışı sağlanmazsa intravasküler volümü korumak adına human albumin verilebilir.

Volüm replasmanına rağmen ortalama arter basıncı (mean arterial pressure-MAP) <65 mmHg ise vazopressör başlanmalıdır. Vazopressör olarak önerilen ilk seçenek norepinefrin'dir. Volüm replasmanına rağmen ortalama arter basıncı hedeflenenin altında ve kardiyak output düşükse dobutamin (20 µg/kg/dak) ilk tercihdir. Hemoglobin değerleri 7 g/dL'nin altında olan derin anemisi olan hastalara eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır. Pulmoner stabilizasyon açısından arteryel oksijen saturasyonunun %93' ün üzerinde, santral venöz oksijen saturasyonunun ise %70'in üzerinde olmalıdır. Mekanik ventilatörde tidal volüm:6 mL/kg, pik basınç ≤30 cm H_2O olarak ayarlanmalıdır. Hemodinamik stabilizasyon ile pulse oksimetrede oksijen saturasyonu <%90 ise maske oksijen başlanmalıdır. Bu amaçla non-invaziv ventilatörler de kullanılabilir (Tablo 3).

Tablo 3. Sepsis tedavisinde destekleyici tedaviler

Destekleyici tedavilerde hedef
Santral venöz basınç (Central venous pressure CVP) :8-12 mmHg
Ortalama arteryel basınç (Mean arterial pressure-MAP) : 65-90 mmHg
Santral v oksijen saturasyonu (Central venous oxygen saturation-ScvO2): ≥%70
Mix venöz oksijen saturasyonu: ≥%65
Hematokrit: >30
Üriner output: >40 ml/h

C. Ek/Yardımcı tedaviler

Glukokortikoid tedavisi tartışmalıdır. Yüksek doz glukokortikoidin septik şokta fayda gösterdiği ile ilgili çalışmaların olmasına karşı, düşük doz glukokortikoidin yüksek mortalite ve süper enfeksiyon riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Septik şokta vazopresöre rağmen tedaviye dirençli hipotansiyonda, hidrokortizon (200 mg/gün) uygulaması son çare olarak düşünülebilir. Fakat öneri derecesi düşüktür.

İnsülin, kan şekeri 180 mg/dL üstünde olduğunda başlanmalı ve glukoz seviyesi 110-180 mg/dL arasında tutulacak şekilde ayarlanmalıdır.

Derin ven trombozunu önlemek amacıyla düşük moleküler ağırlıklı heparin verilebilir. Kanama riski olan hastalara üst gastrointestinal kanamayı önlemek için stres ülseri profilaksisi uygulanmalıdır. Septik şok ya da sepsis tanısı konulduktan sonraki 48 saat içinde tolere edilebildiği kadarıyla oral ya da enteral beslenme desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43(3):304-77.
2. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2012;12(12):919-24.
3. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006;34(6):1589-96.
4. Tandoğdu Z, Bartoletti R, Cai T, Çek M, Grabe M, Kulchavenya E, et al. Antimicrobial resistance in urosepsis: outcomes from the multinational, multicenter global prevalence of infections in urology (GPIU) study 2003-2013. World J Urol. 2016;34(8):1193-200.
5. Lee JC, Lee NY, Lee HC, Huang WH, Tsui KC, Chang CM, et al. Clinical characteristics of urosepsis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli or Klebsiella pneumonia and their emergence in the community. J Microbiol Immunol Infect. 2012;45(2):127-33.
6. Tandogdu Z, Bjerklund Johansen TE, Bartoletti R, Wagenlehner F. Management of the Urologic Sepsis Syndrome. European Urology Supplements. 2016;15(4):102-11.
7. Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. Nat Rev Nephrol. 2018;14(2):121-37.
8. Dinarello CA. The endogenous pyrogens in host-defense interactions. Hosp Pract (Off Ed). 1989;24(11):111-5, 8, 21 passim.
9. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med. 2003;348(2):138-50.
10. Van Amersfoort ES, Van Berkel TJC, Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. Clin Microbiol Rev. 2003;16(3):379-414.
11. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. J Infect Dis. 2000;181(1):176-80.

12. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. Nat Rev Immunol. 2008;8(10):776-87.
13. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2004;32(3):858-73.
14. Weismüller K, Bauer M, Hofer S, Weigand MA. [The neuroendocrine axis and the pathophysiology of sepsis]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2010;45(9):574-8; quiz 9.
15. Spengler RN, Allen RM, Remick DG, Strieter RM, Kunkel SL. Stimulation of alpha-adrenergic receptor augments the production of macrophage-derived tumor necrosis factor. J Immunol. 1990;145(5):1430-4.
16. John CD, Buckingham JC. Cytokines: regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. Curr Opin Pharmacol. 2003;3(1):78-84.
17. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. Nature. 2000;405(6785):458-62.
18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Jama. 2016;315(8):801-10.
19. Kalra OP, Raizada A. Approach to a patient with urosepsis. Journal of global infectious diseases. 2009;1(1):57-63.
20. Ozgor F, Sahan M, Cubuk A, Ortac M, Ayranci A, Sarilar O. Factors affecting infectious complications following flexible ureterorenoscopy. Urolithiasis. 2019;47(5):481-6.
21. Wang S, Yuan P, Peng E, Xia D, Xu H, Wang S, et al. Risk Factors for Urosepsis after Minimally Invasive Percutaneous Nephrolithotomy in Patients with Preoperative Urinary Tract Infection. BioMed research international. 2020;2020:1354672.
22. Kreydin EI, Eisner BH. Risk factors for sepsis after percutaneous renal stone surgery. Nature Reviews Urology. 2013;10(10):598-605.
23. Rivera M, Viers B, Cockerill P, Agarwal D, Mehta R, Krambeck A. Pre- and Postoperative Predictors of Infection-Related Complications in Patients Undergoing Percutaneous Nephrolithotomy. Journal of endourology. 2016;30(9):982-6.
24. Sanders A, Buchan N. Infection-related hospital admissions after transrectal biopsy of the prostate. ANZ journal of surgery. 2013;83(4):246-8.
25. Roberts MJ, Bennett HY, Harris PN, Holmes M, Grummet J, Naber K, et al. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. Urology. 2017;104:11-21.
26. Dreger NM, Degener S, Ahmad-Nejad P, Wöbker G, Roth S. Urosepsis--Etiology, Diagnosis, and Treatment. Deutsches Arzteblatt international. 2015;112(49):837-47; quiz 48.
27. Lewis DA, Brown R, Williams J, White P, Jacobson SK, Marchesi JR, et al. The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults. Front Cell Infect Microbiol. 2013;3:41.
28. Brubaker L, Wolfe AJ. The Female Urinary Microbiota/Microbiome: Clinical and Research Implications. Rambam Maimonides Med J. 2017;8(2).
29. Xu H, Hu L, Wei X, Niu J, Gao Y, He J, et al. The Predictive Value of Preoperative High-Sensitive C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Systemic Inflammatory Response Syndrome After Percutaneous Nephrolithotomy. Journal of endourology. 2019;33(1):1-8.
30. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. Intensive care medicine. 2000;26 Suppl 2:S148-52.
31. Önal U, Valenzuela-Sánchez F, Vandana KE, Rello J. Mid-Regional Pro-Adrenomedullin (MR-proADM) as a Biomarker for Sepsis and Septic Shock: Narrative Review. Healthcare (Basel, Switzerland). 2018;6(3).
32. Qi T, Lai C, Li Y, Chen X, Jin X. The predictive and diagnostic ability of IL-6 for postoperative urosepsis in patients undergoing percutaneous nephrolithotomy. Urolithiasis. 2021.
33. Peng C, Li J, Xu G, Jin J, Chen J, Pan S. Significance of preoperative systemic immune-inflammation (SII) in predicting postoperative systemic inflammatory response syndrome after percutaneous nephrolithotomy. Urolithiasis. 2021.
34. Ramsey S, Robertson A, Ablett MJ, Meddings RN, Hollins GW, Little B. Evidence-based drainage of infected hydronephrosis secondary to ureteric calculi. Journal of endourology. 2010;24(2):185-9.
35. Bonkat G, Cai T, Veeratterapillay R, Bruyère F, Bartoletti R, Pilatz A, et al. Management of Urosepsis in 2018. European urology focus. 2019;5(1):5-9.

KISIM 12

ADRENAL HASTALIKLAR

Adrenal Fizyoloji/Artmış ve Azalmış Adrenal Fonksiyon

Cem SULU, Pınar KADIOĞLU

107 Bölüm

1. ADRENAL FİZYOLOJİ

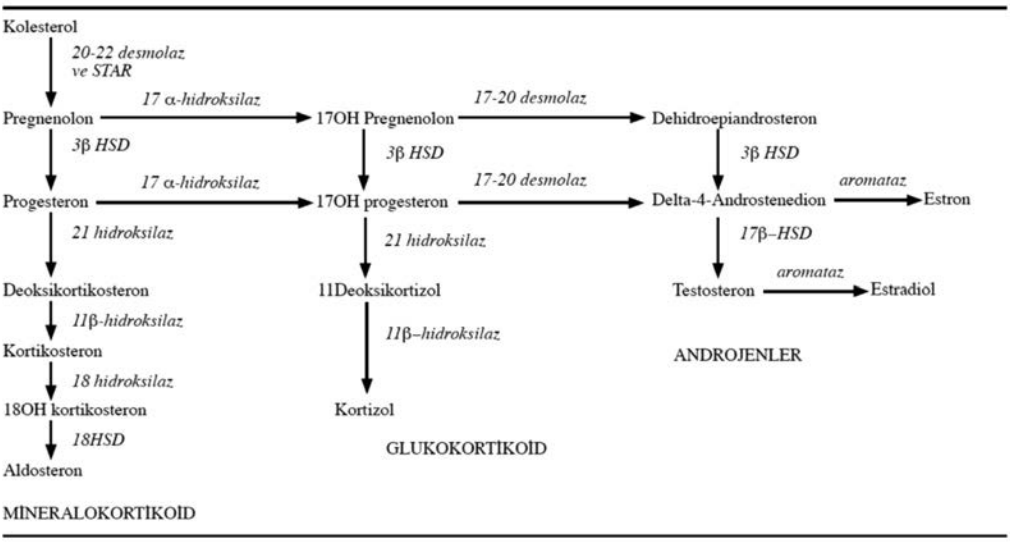
Her iki böbreğin üst kısmında retroperitoneal yerleşimli olan adrenal bezler yaklaşık 8-10 gram ağırlığındadır, korteks (%90) ve medulla (%10) olarak adlandırılan iki tabakadan oluşur. Adrenal korteks mezodermden, adrenal medulla ise nöral krestten köken alır. Adrenal bezin embriyolojik gelişiminde rol alan transkripsiyon faktörleri steroidojenik faktör 1 ve doz duyarlı seks reversal adrenal hipoplazi gen ürünüdür (DAX-1). DAX-1 mutasyonu konjenital adrenal hipoplaziye neden olur.

1.1. Adrenokortikal Hormonların Sentez ve Metabolizması

Adrenal korteks; zona glomerulosa, zona fasikulata ve zona retikularis olmak üzere 3 katmana ayrılır. Her katman, kendine özgü enzimlerle öncül maddesi kolesterol olan farklı steroid hormonları sentezler. En dışta yer alan zona glomerulosa mineralokortikoid, ortada yer alan zona fasikulata glukokortikoid ve en içte yer alan zona retikularis ise adrenal androjen üretiminden sorumludur. Adrenal medulla ise adrenal bezin merkezinde yer alır ve katekolaminleri sentezler.

Diğer tüm steroid hormonlarda olduğu gibi adrenal korteks hormonları da kolesterolden sentezlenir (Şekil 1). Steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR), kolesterolün hücre içine alınmasını takiben dış mitokondriyal membrandan iç mitokondriyal membrana taşınmasını düzenler. Kolesterol, iç mitokondriyal zarda, adrenal korteksin her 3 katmanında da bulunan CYP11A1 (kolesterol dezmolaz, P450scc) aracılığıyla, pregnenolona dönüşür. Bu enzimatik reaksiyon steroid hormon sentezindeki hız kısıtlayıcı basamaktır. Adrenokortikotropik hormon (ACTH), bu enzimi indükleyerek her 3 katmanda da steroidogenezi stimüle eder. Pregnenolonun daha sonraki kaderi, ilgili korteks katmanına özgü enzimatik reaksiyonlar neticesinde belirlenir.

1. Zona Glomerulosa: 17–alfa hidroksilaz enzimi olmadığı için bu katmanda kortizol ve androjen üretilemez. Pregnenolon 3-beta-dehidrogenaz aracılığı ile progesterona; 21-hidroksilaz aracılığı ile 11-deok-



Şekil 1.

sikortikosterona; 11-beta-hidroksilaz ile de kortikosterona dönüşür. Nihai olarak kortikosteron da aldosteron sentaz sayesinde aldosterona çevrilir. Kortikosteronun ve deoksikortikosteronun da mineralokortikoid etkisi olsa da, baskın mineralokortikoid etki gösteren steroid hormon aldosterondur. Adrenal glukokortikoid ve androjen sentezinin aksine aldosteron sentezinin temel düzenleyicisi, renin-anjiotensin-aldosteron sistemi ve potasyumdur. Böbrek, jukstaglomerüler aparat sayesinde azalmış renal perfüzyona yanıt olarak renin salgılar. Renin, anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e (AT-I) dönüştürür. AT-I akciğerde anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) yoluyla anjiyotensin II'ye (AT-II) çevrilir. AT-II, aldosteron sentazı aktive ederek zona glomerulosada aldosteron sentezini uyarır. Artan sodyum ve azalan potasyum ise negatif geri bildirim ile renini ve aldosteron sentezini baskılar.

2. Zona fasikulata: Bu tabakadan esas olarak glukokortikoidler, kortikosteron ve az miktarda adrenal androjen ve östrojen üretilir. Zona fasikulata, adrenal korteksin %75'ini oluşturur. 17-alfa-hidroksilaz enzimi pregnenolon ve progesteronu 17-hidroksipregnenolon ve 17-hidroksiprogesterona çevirir. 17-hidroksipregnenolon, 3-beta-dehidrogenaz yardımıyla 17-hidroksiprogesterona çevrilir. 21-hidroksilaz, 17-hidroksiprogesteronu 11-deoksikortizole; 11-betahidroksilaz da 11-deoksikortizolü kortizole dönüştürür. İnsanlarda temel glukokortikoid kortizoldür. Kortizol sentezi hipotalamo-hipofizer-adrenal aks kontrolündedir. Hipotalamustaki paraventriküler nöronlar kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salgılayarak hipofiz bezinden ACTH sentez ve sekresyonunu uyarır. ACTH ön hipofizden pulsatil olarak salgılanır, zona fasikulatadaki glukokortikoidlerin sentez ve sekresyonu-

nu düzenler. Plazma ACTH ve kortizol düzeylerindeki dalgalanma paralellik gösterir. Hem ACTH hem de kortizol, sabahın erken saatlerinde (06:00-08:00) pik yapar, günün ilerleyen saatlerinde tedricen azalır. Adrenal glukokortikoidler geri bildirim yoluyla hem CRH'ı hem de ACTH'ı baskılayarak hiperkortizolizmin önüne geçer.

3. Zona retikularis: 17-hidroksipregnenolon ve 17-hidroksiprogesteron zona retikulariste bulunan 17,20 liyaz (17 alfa-hidroksilaz) aracılığıyla dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenediona çevrilir. DHEA'un sülfatlanmasıyla DHEA-S meydana gelir. Adrenal androjen üretimi ACTH kontrolündedir. Zona retikulariste en çok DHEA üretilse de bunun bir kısmı 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz ile androstenediona dönüşür.

Adrenokortikal hormonlar kortizol bağlayan globulin (transkortin) ve albümin gibi plazma proteinlerine bağlanır. Plazmada kortizolün %90-95'i, aldesteronun ise %60'ı plazma proteinlerine bağlıdır. Bu nedenle kortizolün yarı ömrü (60-90 dk.) aldoesterona (20 dk.) nazaran daha uzundur. Androstenedion, DHEA, DHEA-S albümine zayıf olarak bağlanırken testosteron seks hormon bağlayıcı globüline güçlü bir şekilde bağlanarak taşınır.

Adrenokortikal hormonlar karaciğerde glukuronik asit ve sülfatla konjuge edilerek metabolize olur. Konjüge ürünler biyolojik olarak inaktiftir, safra (%25) ve idrar yoluyla (%75) itrah edilirler. Karaciğer hastalıklarında adrenokortikal hormonların metabolizması etkilenir. Kortizol metabolizmasının en önemli enzimlerinden biri 11-beta hidroksisteroid dehidrogenazdır. İki izoformu vardır. 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 başlıca karaciğerde olmak kaydıyla deri, santral sinir sistemi, plasenta ve adipoz dokuda yer alır; aktif olan kortizolü inaktif kortizona çevirir. 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1'in aşırı omental ekspresyonu santral obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir. 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 ise böbrekte yer alır; fazla kortizolün inaktif kortizona dönüşümünü sağlar. Adrenal androjen metabolizması ya degradasyonla ya da testosteron ve dihidrotestosteron türevlerine periferik dönüşümle sonlanır. DHEA ve androstenedion esas androjenik etkilerini periferde, testosteron ve dihidrotestosterona dönüşerek gösterir.

1.2. Adrenokortikal Hormonların İşlevleri

Mineralokortikoidler: Adrenal bezden başlıca salgılanan mineralokortikoid aldosterondur. Adrenokortikal hormonlardaki mineralokortikoid aktivitenin yaklaşık %90'ından sorumludur. Aldosteronun mineralokortikoid aktivitesi kortizolden 3000 kat fazladır, buna karşın kortizolün plazma konsantrasyonu aldosterondan yaklaşık 2000 kat fazladır. Aldosteron böbrekteki tübül hücrelerinde sitoplazmik mineralokortikoid reseptörüne bağlanır. Kortizol de bu reseptöre bağlanır. Ancak böbrekte yer alan 11 beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 sayesinde kortizolün çoğu inaktif olan kortizona dönüşür. Cushing Sendromu gibi kortizolün yüksek seviyede olduğu durumlarda enzimin kapasitesi aşılarak aşırı miktarda mineralokortikoid etki (hipertansiyon, hipokalemi vb.) meydana gelebilir.

Aldosteron, mineralokortikoid reseptörüne bağlanarak renal tübüllerden sodyum

emilimini arttırır ve tübüllerden potasyum ve hidrojen atılımını sağlar. Dolayısıyla yüksek miktarda aldosteron; ekstrasellüler volümün ve kan basıncının artmasına, hipokalemiye ve metabolik alkaloza sebebiyet verir.

Glukokortikoidler: Adrenokortikal hormonların glukokortikoid aktivitesinin en az %95'i kortizolden sağlanır. Glukokortikoidler yaşam için elzemdir; başta karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması olmak kaydıyla birçok hayati görevleri vardır. Fakat aşırı salgılanmaları durumunda önemli problemlere yol açarlar.

Glukokortikoidlerin karbonhidrat metabolizması üzerinde insülin karşıtı bir hormondur. Glukoneogenezi uyararak ve hücre içine glikoz girişini azaltarak hiperglisemiye neden olurlar. Hiperkortizolemi özellikle kas ve yağ dokusunda insülin duyarlılığını azaltır, diyabet gelişimine zemin hazırlar. Yüksek kortizol seviyesi iştahı arttırır, santral bölgede yağlanmaya, obeziteye ve hiperlipidemiye yol açar; iskelet kasları, kemik ve deride protein katabolizmasını arttırır. Fizyolojik düzeydeki kortizol bağışıklık sistemini etkilemez, fakat kortizole kronik maruziyet neticesinde bağışıklık baskılanır.

Adrenal androjenler: Androstenedion, DHEA ve DHEA-S'ın biyolojik aktiviteleri düşüktür ve asıl etkilerini daha aktif androjenik hormonlar olan testosteron ve dihidrotestosterona dönüşerek gösterirler. DHEA ve DHEA-S androsteneodiondan daha fazla üretilir, fakat androstenedion periferde testosterona daha fazla dönüşür. Dolayısıyla kalitatif olarak daha önemlidir. Erkeklerde periferik dönüşüm, toplam testosteron üretiminin %5'inden daha azdır. Bu nedenle erkeklerde adrenal androjenlerin fizyolojik etkisi nispeten önemsizdir. Erkeklerde adrenal kaynaklı hiperandrojenizm olgularının (Cushing Sendromu, adrenal karsinom, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi) tanısı bu nedenle daha zordur. Ancak erkek çocuklarda prekoks puberte, artmış adrenal androjen üretimi açısından uyarıcı olabilir. Kadınlarda erkeklerden farklı olarak, androstenedionun testosterona dönüşümü androjen miktarına büyük ölçüde katkıda bulunur. Kadınlarda Cushing sendromu, adrenal karsinom ve konjenital adrenal hiperplazide görülen hiperandrojenemi kliniği adrenal hiperandrojenemiye bağlı gelişir.

2. ADRENAL YETERSİZLİK

Adrenal yetersizlik, adrenal korteksin kortizol üretmedeki başarısızlığı olarak tanımlanır. Adrenal (primer adrenal yetersizlik,), hipofizer (sekonder adrenal yetersizlik) ve hipotalamik (tersiyer) problemler nedeniyle gelişebilir. Adrenal yetersizlik her yaşta görülmekle birlikte 20-50 yaş arasındaki kadınlarda daha sıktır. Batı toplumlarında inflammatuvar hastalıklar nedeniyle steroid kullanım sıklığının %1'e ulaştığı dikkate alındığında adrenal yetersizliğin en sık nedeni eksojen steroid kullanımına bağlı tersiyer adrenal yetersizliktir.

Primer adrenal yetersizlik 1855'te Thomas Addison tarafından tanımlamıştır. Leonard Simpson'ın 1936 yılında sentetik deoksikortikosteron asetatı başarıyla kullanmasına kadar ölümcül bir hastalık olarak anılmıştır. Primer adrenal yetersizlik sekonder ve tersiyer adrenal yetersizliğine nazaran daha nadirdir, prevalansı 10-22/100.000 olarak bildirilmiştir. En sık nedenleri otoim-

mün adrenalit (Addison Hastalığı) ve konjenital adrenal hiperplazidir. Az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde ise primer adrenal yetersizliğin en sık nedeni tüberküloz başta olmak üzere enfeksiyonlardır. Bunun dışında kanama (antikoagülan tedavi, travma veya antifosfolipid sendrom), primer tümörler (lenfoma vb.), metastazlar, hemokromatozis, Erdheim-Chester hastalığı, infiltratif hastalıklar (amiloidoz vb.), adrenolökodistrofi de primer adrenal yetersizliğine neden olabilir.

Addison hastalığı tüm primer adrenal yetersizlik olgularının %68-94'ünü oluşturur. Gelişmiş ülkelerdeki primer adrenal yetersizliğin en sık nedenidir. Addison hastalığı, olguların %30-40'ında izole görülebileceği gibi otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 (%10-15) veya tip 2'nin (%50-60) bir parçası da olabilir. Genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde çevresel etkenlerin otoimmün kaskadı uyardığı düşünülmektedir. Tetikleyicilerin ne olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte stres ilişkili mental bozuklukların, viral enfeksiyonların ve interferon alfa, pembrolizumab, nivolumab gibi terapötik ajanların etkisi olabileceği ileri sürülmüştür. Patofizyolojisinde, bahsi geçen faktörler neticesinde aktive olmuş yardımcı CD4 T hücreleri ve CD8 T hücrelerinin 21-hidroksilazı hedef alarak saldırması ve adrenal korteksi destrükte olması önemli rol oynar. Addison hastalığının birlikte görüldüğü otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 ise monogenik bir sendromdur. Otoimmün düzenleyici geni olan AIRE mutasyonu görülmektedir. Otoimmün poliglandüler sendrom tip 2 ve izole Addison hastalığında genetik mutasyonlar bildirilmiştir. Bu mutasyonlar arasında HLA-DR3, DR4, CTLA-4, BACH2, PTPN22, GATA3, CLEC16, MIC-A, MIC-B, NALP1 bildirilmiştir.

Primer adrenal yetersizliğinin en yaygın kalıtımsal formu olan konjenital adrenal hiperplazide yetersiz steroidogeneze yol açan birçok genetik mutasyon mevcuttur. Fakat olguların %95'inden fazlasında neden *CYP21A2* genindeki otozomal resesif mutasyondur. *CYP21A2*, kortizol ve aldosteron biyosentezinde anahtar enzim olan 21-hidroksilaz'ı kodlamaktadır.

Sekonder adrenal yetersizlik en çok hipotalamik-hipofize bölge tümörleri ve bu tümörlere uygulanan cerrahi işlem ve/veya radyoterapi sonrası meydana gelen ACTH eksikliğine bağlıdır. Travma, apopleksi, hipofizit ve post-partum enfarkt sekonder adrenal yetersizliğin diğer nedenleridir. Tüm nedenlere bağlı sekonder adrenal yetersizlik prevalansı 14-28/100.000 olarak bildirilmiştir.

Uzun süreli eksojen glukokortikoid tedavisi de tersiyer adrenal yetersizliğe neden olabilmektedir. Tersiyer adrenal yetersizlikte, glukokortikoid tedavisinin tedricen kesilmesi ile geri dönüşüm sağlanabilmektedir.

2.1. Semptom ve Bulgular

Adrenal yetersizlik genellikle sinsi başlangıçlıdır. Hastalar kilo kaybı, iştahsızlık, bulantı, karın, eklem ve kaslarda ağrı ile prezante olabilir. Yorgunluk ve letarji yaygın olarak görülmektedir. Glukokortikoid eksikliğine bağlı hipoglisemi olabilir.

Primer adrenal yetersizlikte mineralokortikoid eksikliğine bağlı tuz kaybına sekonder ortostatik hipotansiyon gelişir, hastaların tuz aşermesi tarif edebilir. Primer adrenal yetersizliğin en belirgin bulguların-

dan biri, cilt ve mukoz membranlarda artmış pigmentasyondur. Hiperpigmentasyon; en çok dirsek, el parmak eklemleri ve kırışıklıkları gibi, güneş maruziyetinin ve sürtünmenin en çok olduğu yerlerde görülmektedir. Hiperpigmentasyonun esas nedeni dermal melanokortin reseptörlerini indükleyen artmış ACTH düzeyidir. Bu tabloya otoimmün tiroid hastalıkları, tip 1 diyabet, çölyak ve otoimmün gastrit ve primer over yetersizliği eşlik edebilir. Hipoparatiroidi veya kandida enfeksiyonu eşlik etmesi halinde otoimmün poliendokrin sendrom tip 1 düşünülmelidir.

Sekonder adrenal yetersizlikte mineralokortikoid eksikliği olmaz, bu nedenle hipotansiyon gibi dehidratasyon bulguları primer adrenal yetersizliğe göre daha az belirgindir. Ayrıca ACTH yüksekliğine bağlı hiperpigmentasyon olmaz. İzole ACTH eksikliği görülebileceği gibi bazı olgularda tabloya diğer ön hipofiz hormon yetersizlikleri de eklenebilir.

Adrenal yetersizlikte, ilk klinik bulgular genellikle non-spesifik olduğu için tanısı sıklıkla gecikmektedir. Bu nedenle adrenal kriz gerçekleşmeden önce saptanabilmesi hekimlerin duyarlılığına bağlıdır. Adrenal krizin belirtileri ciddi yorgunluk, halsizlik, bulantı, kusma, karın ağrısı (peritoneal iritasyon), baş ağrısı, kas ağrısı, kramp ve şoka kadar ilerleyebilen hipotansiyondur. Adrenal kriz sırasında kognitif fonksiyonda azalma, konfüzyon, bilinç kaybı ve koma yaygın olarak görülmektedir. Kan tablosunda hiponatremi, hiperkalemi, serum kreatinin değerlerinde artış, hipoglisemi ve hafif hiperkalsemi görülebilir.

2.2. Tanı ve Tedavi

Primer adrenal yetersizlik şüphesi varlığında, düşük kortizol düzeyi (<3mcg/dL) ve ACTH yüksekliği tanıda önemi ölçüde yol göstericidir. Hipokortizolemiye hiperkalemi, hipoaldosteronemi, artmış plazma renin aktivitesi ve düşük DHEA-S eşlik edebilir. Sekonder ve tersiyer adrenal yetersizlikte de 3 mcg/dL'den düşük kortizol seviyesi tanısaldır, ACTH düzeyleri normal veya düşüktür.

Adrenal yetersizlik şüphesi halinde, 3 mcg/dL üzerindeki bazal kortizol seviyeleri kosintropin uyarı testi (ACTH stimülasyon testi) ve insülin tolerans testi gibi dinamik incelemeler ile değerlendirilmelidir. Bu testler sonucunda stimüle serum kortizolünün 18 µg/dl'den küçük olması halinde adrenal yetersizlik tanısı konur.

Primer adrenal yetersizlikte, hem glukokortikoid hem de mineralokortikoid eksikliğine bağlı olarak her iki hormonun replasmanı ve tuz alımı gereklidir. Fakat sekonder ve tersiyer adrenal yetersizlikte glukokortikoid replasmanı yeterlidir. Primer adrenal yetersizlik ve sekonder adrenal yetersizliği olan hastalarda androjen yetersizliği de bulunmaktadır fakat androjen replasmanının yararları tam olarak ortaya konamamıştır.

Kronik glukokortikoid replasmanı: Glukokortikoid replasmanında genellikle, kısa etkili glukokortikoid preparatları (hidrokortizon) tercih edilir. Hidrokortizon için önerilen günlük doz ortalama 10–12 mg/m^2'dir. Günlük doz 2 veya 3 parçaya bölünmelidir. Günlük doz ikiye bölünüyor ise, toplam dozun 2/3' ü sabah uyanınca, 1/3' ü ise öğleden sonra uygulanır. Uzun etkili steroidler tercih ediliyorsa, hastalar günlük 5-7.5 mg prednizolon kullanılabilir. Glukokortikoidlerin, osteoporoz gibi yan etkilerini engellemek için mümkün olan en düşük

doz tercih edilmelidir. Adrenal yetersizlik belirtilerinde düzelme olması dozun yeterli olduğunu, Cushingoid bulguların oluşmaya başlaması ise aşırı replasmanı işaret eder. Replasman tedavisi esnasında araya giren üst solunum yolu enfeksiyonu, gastroenterit gibi hafif hastalıklarda kullanılan glukokortikoid dozunun 2–3 misline çıkılmalıdır. Ancak ciddi enfeksiyonlar veya ameliyatlar esnasında doz 10 misline kadar artırılır ve parenteral tedaviye geçilir. Mineralokor- tikoid replasmanında genellikle sentetik bir mineralokortikoid olan fludrokortizon 0,05–0,2 mg/gün dozunda kullanılır. Tedavi etkinliği ayakta ve yatarak ölçülen kan basınçlarının normal seviyede bulunması, serum K düzeylerinin normal olması ile değerlendirilir.

Akut adrenal kriz tedavisi: Akut adrenal kriz genellikle primer adrenal yetersizlikte görülmesine rağmen, sekonder adrenal yetersizlikte de olabilir. Krize yol açan ana faktör mineralokortikoid eksikliğidir. Tabloya sıvı açığı, hipotansiyon hakimdir. Hayatı tehdit eden ve acil tedavi gerektiren bir durumdur. Tanıdan şüphe edildiğinde doğrulama testlerinin sonuçları beklenmeden tedaviye başlanılmalıdır. Sıvı tedavisi, intravenöz (iv) glukortikoid replasmanı (100 mg iv bolus, devamında toplamda 300 mg olacak şekilde infüzyon ve 6 saat arayla 50 mg iv hidrokortizon) ve krizi tetikleyen durumların (infeksiyon vb.) tedavisine aynı anda başlanmalıdır. Bu esnada hemodinamik parametreler, idrar çıkışı ve serum elektrolitleri yakın takip edilmelidir. Tabloya hipoglisemi eşlik ediyorsa izotonik ile birlikte %5 dekstroz solüsyonları da verilebilir. Hastanın genel durumu düzeliyorsa, önerilen glukokortikoid dozu her gün %50 azaltılarak, oral replasman tedavisine geçilene kadar devam edilir. Sıvı tedavisi kesildiğinde veya glukokortikoid dozu azaltıldığında mineralokortikoid replasman tedavisine başlanmalıdır.

3. CUSHİNG SENDROMU

Cushing sendromu (CS), endojen veya ekzojen kronik hiperkortizolizme maruziyet sonucu meydana gelir. Günlük pratikte en sık karşılaşılan hiperkortizolizmin en sık nedeni eksojen CS'dur. **Endojen CS**; ACTH bağımlı CS (%80-85) ve ACTH bağımsız CS (%15-20) olarak iki gruba ayrılır (Tablo 1). Endojen CS'nin en sık sebebi ACTH salgılayan hipofiz adenomudur (Cushing hastalığı) (%80). ACTH bağımlı CS tanılarından diğer ikisi ektopik ACTH sendromu (bronşiyal karsinoid tümör, küçük hücreli akciğer kanseri, pankreas kanseri veya medüller ti-

Tablo 1. CS nedenleri

ACTH bağımlı CS	ACTH bağımsız CS
Hipofizer CS (Cushing hastalığı) Ektopik ACTH sendromu Ektopik CRH sendromu Eksojen ACTH	Eksojen CS Adrenal adenom Adrenal karsinom ACTH bağımsız bilateral makronodüler adrenal hiperplazi Primer pigment nodüler adrenokortikal hastalık (Carney kompleks ile ilişkili veya sporadik) McCune-Albright sendromu

roid kanserinden ektopik ACTH salınımına bağlı) ve ektopik CRH sendromudur. ACTH bağımsız CS ise adenom veya karsinom gibi adrenal kaynaklı patolojilere bağlı gelişir. Bunlardan en sık görülen, adrenal adenomlara bağlı gelişen CS'dir.

Bu bölümde endojen CS üzerinde durulacaktır. Sağlıklı bireylerde kortizol sirkadyan ritimde salgılanarak hipotalamusta CRH ve hipofiz bezinde ACTH salgısı üzerine negatif geri bildirim uygular. Endojen Cushing sendromu olan hastalarda sirkadyan ritim ve beraberinde hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın negatif bildirim mekanizması bozulmuştur. ACTH bağımlı CS'de, ACTH adrenal korteksin üç katmanını da uyararak bilateral adrenokortikal hiperplazi ve hipertrofiye neden olmaktadır. Hipofizer adenomdan ve tümörden kaynaklı olarak, sürekli ACTH uyarısına bağlı dolaşımdaki glukokortikoid ve adrenal androjen seviyeleri artar.

Adrenal adenom ve karsinom dışında ACTH bağımsız CS'ye neden olan başka nadir adrenal hastalıklar da vardır. Bunlardan bir tanesi ACTH-bağımsız bilateral makronodüler adrenal hiperplazidir (AIMAH). AIMAH 5 mm'den büyük non-pigmente nodüllerle karakterize büyük adrenal bezlere neden olur. Çoğu vaka sporadik olsa da *ARMC5* mutasyonuna sekonder familyal olgular bildirilmiştir. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmese de; kortekste aberan hormon reseptör ekspresyonu sorumlu tutulmuştur. ACTH bağımsız CS'nin bir başka nadir formu ise primer pigmente nodüler adrenal hastalıktır (PPNAH). PPNAH; bilateral, küçük (2-3 mm) ve pigmente nodüller içeren adrenal bez ile karakterizedir. Bazı olgularda *PRKAR1A* mutasyonu sorumlu tutulmuştur. Carney kompleksinin bir komponenti olarak meydana gelebilir. Bir diğer nadir adrenal neden, somatik mutasyon sonucu G protein alfa subünitesinin kronik aktivasyonuna neden olarak sürekli ACTH benzeri uyarıya yol açan McCune-Albright sendromudur. ACTH benzeri uyarı nedeniyle adrenal bezlerde nodüller oluşabilir. Adrenal hiperkortizolizm nedeniyle serum ACTH baskılıdır.

3.1. Semptom ve Bulgular

Cushing sendromu subklinik, siklik veya hafif bulgulardan ibaret olabileceği gibi hızlı başlangıçlı ve ağır seyirli de olabilir. Cushing sendromu açısından en spesifik muayene bulguları kırmızı mor strialar, ince deri, kolay morarma ve proksimal miyopatidir. Ay dede yüz, pletore, bufalo hörgücü, ekstremitelerde incelme, abdominal obezite, pigmentasyon artışı diğer sık rastlanılan fakat daha az spesifik olan bulgulardır. Hastalar hiperkortizolizmin neden olduğu hipogonadizm, dermatolojik problemler, osteoporoz, kırık, kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonlar, nöropsikiyatrik sorunlar, halsizlik, yorgunluk ve kilo alma gibi nonspesifik belirtilerle prezante olurlar. Cushing sendromunda tespit edilen bu komorbideteler, yalnızca yaşam kalitesini azaltmakla kalmaz aynı zamanda mortaliteyi de arttırır. Bu nedenle erken tanı ve eşlik edebilecek komorbiditelerin taranması ve doğru yönetimi önemlidir. Sık görülen bulgu ve belirtiler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Cushing sendromu bulgu ve belirtileri

Özellik	Görülme sıklığı (%)
Kilo alma	81-97
Yuvarlak yüz hattı	88-92
Hipertansiyon	68-90
Libido kaybı	33-100
Ciltte incelme	84
Erguvani stria	35-84
Dismenore	35-84
Hirsutizm	56-81
Kas güçsüzlüğü/yorgunluk	46-67
Akne	19-64
Mental sağlık bozuklukları	26-62
Kolay morarma	21-62
Kırık	21-56
Ödem	48-50
Diyabet/Bozulmuş glikoz intoleransı	43-50
Kadınlarda erkek tipi kelleşme	13-51
Tekrarlayan infeksiyonlar	14-25

3.2. Tanı ve Tedavi

CS'nin pek çok belirti ve bulgusu nonspesifiktir. Doğru tanı için çok iyi bir anamnez ve fizik muayenenin yanında, biyokimyasal testlerle hiperkortizoleminin gösterilmesi gerekir. CS tanısı çoğu zaman güçlükler içermektedir.

Erken yaşta ortaya çıkan hipertansiyon veya osteoporoz gibi hastalıkların varlığında, CS düşündüren birden fazla ilerleyici belirti ve bulgu olması halinde ve adrenal adenom saptanan hastalarda CS'ye yönelik tarama testlerinin yapılması önerilmektedir. Birinci basamak tarama testleri 1 mg ve 2 gün 2 mg deksametazon supresyon testi, 24 saatlik serbest idrar kortizolü ve gece yarısı tükürük kortizolü ölçümüdür. Hastane şartlarında gece serum kortizolü de diurnal ritmin bozulması açısından yol göstericidir. İki tane tarama testinin pozitif olması durumunda ayırıcı tanı testlerine geçilir. Ayırıcı tanıda ACTH ölçümü, 8 mg deksametazon supresyon testi, CRH stimulasyon testi gibi testlerden yararlanılmaktadır. Ayrıca bu testlerin sonucunda göre hipofiz ve adrenal glanda yönelik radyolojik görüntüleme ve inferior petrosal sinüs örneklemesi gerekebilir.

ACTH salgılayan hipofiz adenomunda ilk tedavi seçeneği ACTH salgılayan adenomun selektif olarak cerrahi yöntemle alınmasıdır. Cerrahi ile remisyon sağlanamayan veya cerrahinin uygulanamadığı durumlarda radyoterapi ve/veya medikal tedaviler gündeme gelir.

Ektopik Cushing sendromunda da yaklaşım genellikle ACTH salgılayan tümörün alınması, ACTH bağımsız CS'de ise adrenalektomidir.

4. PRİMER HİPERALDOSTERONİZM

Primer hiperaldosteronizm, artmış aldosteron üretimine bağlı hipertansiyon ve baskılanmış plazma renin aktivitesi (PRA) ile karakterize bir sendromdur. En sık sebepleri bilateral idiyopatik hiperaldosteronizm (İHA) (%60) ve aldosteron üreten adenomdur (*aldosterone producing adenoma*, APA) (%30). APA olgularının neredeyse tamamından potasyum kanalının, sodyum/potasyum ve kalsiyum ATPazların, voltaj bağımlı C tipi kalsiyum kanalının ve beta-kateninin somatik mutasyonları sorumludur. Daha nadir bir form olan primer ad-

renal hiperplazi (PAH), unilateral adrenal bezdeki zona glomerulosadaki mikronodüler veya makronodüler hiperplaziye bağlıdır. Bunun dışında familyal hiperaldosteronizm olguları da tanımlanmıştır.

Geçmişte primer hiperaldosteronizm şüphesi yalnızca hipokalemisi bulunan hipertansif hastalara sınırlandırılmaktaydı. Günümüzde primer hiperaldosteronizmi olan hastaların önemli bir kısmının normokalemik olduğunun ortaya konmasıyla, hipertansif hastaların %5-10'unda primer hiperaldosteronizm olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla hipertansiyon ile prezante olan tüm hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

4.1. Semptom ve Bulgular

Primer aldosteronizme spesifik belirti ve bulgulardan söz etmek güçtür. Hipokalemiye bağlı kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, çarpıntı, poliüri, polidipsi ve nokturi olabilir. Hipertansiyona bağlı kardiyak ve renal hasar meydana gelebilir.

4.2. Tanı ve Tedavi

Dirençli hipertansiyon (biri diüretik olmak üzere üç anti-hipertansif ilaca rağmen kontrol edilemeyen tansiyon); ciddi hipertansiyon (kan basıncı >150/100 mmHg); insidental adrenal kitleye, uyku apnesine, spontan veya diüretikle indüklenen hipokalemiye eşlik eden hipertansiyon ve ailede erken yaşta başlamış hipertansiyon veya serebrovasküler hastalık öyküsü olan olgularda primer hiperaldosteronizm araştırılmalıdır.

Hipertansif bir hastada sabah bakılan PRA'nın 1 ng/mL/s'ten düşük, plazma aldosteron düzeyinin 10 ng/dL'nin üzerinde olması primer aldosteronizm açısından şüphe uyandırıcıdır. Diğer bir deyişle bazal plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyi, primer aldosteronizm tanısında tarama amaçlı kullanılır. Primer aldosteronizmin kesin tanısı serum PRA baskılanmış ve aldosteron düzeyi artmış hastalarda oral tuz yükleme testi, intravenöz salin infüzyon testi, fludrokortizon supresyon testi ve kaptopril yükleme testi gibi dinamik testlerle konur. Fakat hipokalemi ile birlikte baskılı plazma renin aktivitesi (<1 ng/mL/s) ve aşikar aldosteron yüksekliği (>20 ng/dL) olması durumunda doğrulama testlerine lüzum olmadığını savunan yazarlar da vardır.

Primer Hiperaldosteronizm tanısı kesinleştiğinde ise adrenal bez bilgisayarlı tomografi, adrenal venöz örnekleme yardımıyla APA/PAH ve İHA ayrımı yapılmalıdır. APA ve PAH'da seçkin tedavi unilateral adrenalektomi, İHA'da ise mineralokortikoid reseptör antagonistleridir.

KAYNAKLAR

1. Stewart PM. The Adrenal Kortex. Wiliams Textbook of Endocrinology, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. 11th ed. Philadelphia Saunders, 2008: 445-494.
2. Melmed S, Conn PM, Endocrinology: basic and clinical 2nd ed.HumanaPress ınc.2005:9-113
3. Don RB, Schambelan M. Basic and Clinical Endocrinology Ed: Greenspan FC, Gardner DG. Ninethedition. A LangeMedical Book.2011:285-327
4. Willis AC, Vince FP. The prevelance of of Addison'sdisease in Coventry UK. PostgradMed J 1997;73:286.
5. Hägg E, Asplund K, Lithner F Value of basalplasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. ClinEndocrinol (Oxf) 1987;26(2):221.
6. Finucane FM, Liew A, Thornton E, Rogers B, Tormey W, Agha A. Clinical insights into the safety and utility of the insülin tolerance test (ITT) in the assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. ClinEndocrinol (Oxf) 2008;69(4):603.

7. UpToDate. Lynnette K Nieman. Primary Adrenal Insufficieny, Definition, clinical sign and symptoms and treatment 2014.
8. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An En- docrine Society Clinical PracticeGuideline J ClinEn- docrinolMetab 2016 Feb; 101(2):364–89.
9. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu - 2017
10. Sharma ST, Niaman LK Cushing's Syndrome :Allvariants, Detection and Treatment EndocrineMetab Clinical North Am 2011; 40:379-91
11. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, AstrupJ, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U et al. Incidence and late prog- nosis of Cushing's syndrome: a population- based study. J ClinEndocrinolMetab 2001,86:117–123
12. Willenberg HS, Bornstein SR. Adrenal Cortex; Development, Anatomy, Physiology. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrere B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trence DL, Wilson DP, eds. Endotext. South Dartmouth (MA) 2000.
13. Stocco DM, Clark BJ. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. Endocr Rev. 1996;17(3):221-244.
14. Lovas K, Husebye ES. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. Clin Endocrinol (Oxf). 2002;56(6):787-791.
15. Erichsen MM, Lovas K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, Fougner KJ, Berg TJ, Bollerslev J, Mella B, Carlson JA, Erlich H, Husebye ES. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(12):4882-4890.
16. Kokko JP, Brown TC, Berman MM. Adrenal adenoma and hypertension. Lancet (London, England). 1967;1(7488):468-470
17. Findlay JC, Sheeler LR, Engeland WC, Aron DC. Familial adrenocorticotropin-independent Cushing's syndrome with bilateral macronodular adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 1993;76(1):189-191
18. Bratland E, Skinningsrud B, Undlien DE, Mozes E, Husebye ES. T cell responses to steroid cytochrome P450 21-hydroxylase in patients with autoimmune primary adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(12):5117-5124.
19. Winqvist O, Karlsson FA, Kampe O. 21-Hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease. Lancet (London, England). 1992;339(8809):1559-1562.
20. Findling JW, Raff H. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Differentiation of pathologic/neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome) from physiologic/non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome). Eur J Endocrinol. 2017;176(5):R205-R216.
21. Lado-Abeal J, Rodriguez-Arnao J, Newell-Price JD, Perry LA, Grossman AB, Besser GM, Trainer PJ. Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(9):3083-3088.
22. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(7):611-629.
23. Seccia TM, Caroccia B, Adler GK, Maiolino G, Cesari M, Rossi GP. Arterial Hypertension, Atrial Fibrillation, and Hyperaldosteronism: The Triple Trouble. Hypertension. 2017;69(4):545-550.
24. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF, Jr. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(5):1889-1916.
25. Burrello J, Monticone S, Losano I, Cavaglia G, Buffolo F, Tetti M, Covella M, Rabbia F, Veglio F, Pasini B, Williams TA, Mulatero P. Prevalence of Hypokalemia and Primary Aldosteronism in 5100 Patients Referred to a Tertiary Hypertension Unit. Hypertension. 2020;75(4):1025-1033.
26. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F, Investigators PS. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol. 2006;48(11):2293-2300.

Adrenal Lezyonların Değerlendirilmesi

Ali YILDIZ, Murat ARSLAN

108 Bölüm

GİRİŞ

Adrenal lezyonlar genellikle rastlantısal olarak tespit edilirler. İnsidental adrenal lezyonlar (İnsidentaloma) oldukça sık görülüp, geniş otopsi serilerinde populasyonun %6'sında, abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemelerinin ise yaklaşık %4'ünde görülmektedir (1, 2). İnsidentalomaların insidansı 20'li yaşlarda %1> iken, 70 yaş ve üzeri kişilerde %7'e kadar çıkmaktadır (3, 4). Rastlantısal olarak saptanan adrenal lezyonların büyük çoğunluğu benigndir (5). Ancak buradaki sorun; rastlantısal olarak tespit edilen adrenal kitlelerde cerrahiye gerek duyulmayan lezyonlar (nonfonksiyone kitleler, miyelolipom, hemoraji, kist) ve klinik olarak önemli neoplazmların (adrenokortikal karsinom, feokromositoma, metastaz) ayrımını yapabilmektir. Bir cm'den büyük veya aşırı hormon salımını düşündürecek klinik bulguları olan adrenal lezyonların ileri değerlendirmesi mutlaka yapılmalıdır (6).

Bu bölümde adrenal lezyonların değerlendirilmesi hakkında güncel literatür eşliğinde bilgiler verilecektir.

1. ADRENAL LEZYONLARIN GÖRÜNTÜLENMESİ

Malign ve benign adrenal tümörleri ayırt etmek için, günümüzde kullanılan üç ana görüntüleme tekniği vardır: BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve 18F-2-deoksi-d-glukozlu pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET/CT). BT ve MRG temel olarak iyi huylu lezyonları tanımlamayı amaçlayan tekniklerdir, bu nedenle daha çok adrenal maligniteyi dışlamak için kullanılırlar (7, 8). Ancak, FDG-PET/CT daha çok malign hastalığı göstermek için kullanılmaktadır (9).

a. Bilgisayarlı Tomografi

BT, dokuların X-ışını absorpsiyonunu ölçerek doku yoğunluğunun değerlendirilmesini sağlamaktadır. Bu, Hounsfield ünitesi (HU) olarak ölçülen, doku yoğunluğunun hesaplanmasını sağlar ve dokuların X-ışını absorpsiyonunu geleneksel olarak '0' olarak kabul edilen suyla karşılaştırır. Kontrastsız BT için, ≤10'luk HU değerler; hücre içi

lipidden zengin, iyi huylu bir adrenal adenomu bize göstermesi açısından anlamlıdır (10). Bununla birlikte, kontrastsız BT'de, benign adenomların yaklaşık %30'unun >10HU'luk bir atenüasyon değeri vardır ve bu atipik adenomlar lipidden fakir olup, malign lezyonlar veya feokromositomaların görüntüleme bulgularıyla örtüşmektedir (11).

Kontrastlı BT, adenomların benzersiz perfüzyon modelini kullanarak tanı koymamıza yardımcı olur. Adenomlar intravenöz BT kontrastını hızlı bir şekilde alır, ancak aynı zamanda hızlı bir kontrast kaybına da sahiptir. Bu, "yıkanma tekniği" olarak adlandırılan bir fenomendir. Malign adrenal lezyonlar genellikle hızlı kontrastlanır, ancak kontrast maddeyi daha yavaş yıkarlar. Görüntüleri değerlendirirken belirli zaman aralıklarındaki lezyon yoğunluk değerlerini ölçerek elde edilen 'kontrast yıkama değerleri' kullanılır. Kontrast madde öncesindeki yoğunluk değeri ile kontrast madde uygulandıktan 15 dakika sonrasındaki yoğunluk karşılaştırıldığında (kesin yıkama yüzdesi), yıkanma %60'tan büyük ise veya arteriyel fazdaki yoğunluk ile kontrast sonrası 15.dakikadaki yoğunluk karşılaştırıldığında (göreceli yıkanma yüzdesi), yıkanma yüzdesi %40'tan büyük ise adenomu gösterir (12, 13).

b. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG, güçlü bir manyetik alana yerleştirilen vücuda, radyo frekans darbeleri uygulandığında dokular tarafından yayılan zayıf radyo dalgası sinyallerini kullanan bir görüntüleme yöntemidir. MRG'nin BT'ye göre avantajları; hastanın radyasyona maruz kalmaması, iyot bazlı kontrast madde kullanılmaması ve üstün doku kontrast çözünürlüğüdür. Malign ve benign adrenal kitlelerin MRG'de ayırt edilmesi için en yaygın kullanılan teknik kimyasal kayma tekniğidir (14, 15). Kimyasal kayma tekniği, manyetik alanlar içinde sudaki protonların lipiddeki protonlardan daha farklı bir frekansta titreştiği gerçeğine dayanır. Yüksek hücre içi lipid içeriğine sahip adrenal adenomlar, faz içi görüntülere kıyasla faz dışı görüntülerde genellikle sinyal yoğunluğunu kaybederken, hücre içi lipid içermeyen malign lezyonlar ve feokromositomalar (aynı zamanda lipidden fakir adrenal adenomlar) değişmeden kalır (16). Ancak kimyasal kayma açısından, MRG'nin kontrastlı BT ile karşılaştırılmasında, MRG'nin daha iyi bir görüntüleme yöntemi olduğu unutulmamalıdır.

c. FDG-PET-BT

FDG-PET; 2-deoksi-d-glukozu oluşturan floro-deoksiglukozu etiketlemek için kullanılan bir beta-radyasyon yayan radyo-izleyicinin (18-Flor) intravenöz enjeksiyonundan sonra kantitatif tomografik görüntüler sağlayan bir nükleer tıp yöntemidir. Hem glikoz hem de deoksiglukoz hücrelere, hücre glikoz taşıyıcıları yoluyla girer ve fosforilasyona uğrar, ancak glikoz daha fazla enzimatik yıkıma maruz kalırken, deoksiglukoz hücre içinde tutulur. Kanser hücrelerinin glikoz için artan bir gereksinimi vardır ve bu nedenle normal hücrelerden daha fazla glikoz ve deoksiglukoz alırlar. PET-BT adrenokortikal kanser veya metastatik lezyonların gösterilmesinde %93-100 duyarlılığa ve %80-%100 özgüllüğe sahiptir

(17). FDG-PET/BT, olası metastatik hastalık düşünüldüğünde, malignite öyküsü olan hastalarda belirsiz büyük (> 4 cm) veya büyüyen adrenal kitleleri değerlendirmek için tercih edilen modalitedir (18). Son güncel gelişmeler ışığında; artık 11C-Metomidat gibi radyonüklitler kullanılarak yapılan PET-BT'lerde adrenal kortikal ve adrenal olmayan kortikal lezyonlar arasında ayrım yapmak da mümkün hale gelmiştir (19).

2. ADRENAL LEZYONLARIN ÖZELLİKLERİ VE BOYUTU

Santral nekroz, heterojen yoğunluk, düzensiz ve infiltratif sınırlar gibi adrenal görüntüleme bulguları malignite için önemli risk faktörleridir. Morfolojinin yanı sıra, daha büyük kitlelerin şüpheli olma olasılığı daha yüksek olduğundan ve ileri araştırma gerektirdiğinden, boyut diğer önemli bir husustur (20). Bilinen başka malignitesi olmayan hastalarda 4 cm'den büyük izole adrenal kitlelerde adrenokortikal kanser düşünülmelidir. Rastlantısal olarak tespit edilen bir adrenal kitlenin benign görüntüleme özellikleri yoksa ve hastanın bilinen malignitesi yoksa, hastanın yaşı, yaşam beklentisi ve komorbiditelerine bağlı olarak hem biyokimyasal testler yapılmalı hem de cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir. Adrenokortikal kanser düşünülen hastalarda, biyopsi yapılmadan, rezeksiyon birincil tedavi yöntemi olarak uygulanmalıdır (21).

Rastlantısal olarak saptanan <4 cm adrenal kitlelerin yönetimi için çelişkili öneriler vardır. Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği ve Amerikan Endokrin Cerrahlar Birliği benign özelliklere sahip olanlar da dahil olmak üzere <4 cm tüm kitleler için, ilk tanıdan 3-6 ay sonra ve 1–2 yıl boyunca yılda bir görüntüleme değerlendirmesini önerir (22).

3. HORMONAL DEĞERLENDİRME

Bir adrenal kitlenin benign veya malign olup olmadığını belirlemede yararlı olan görüntüleme testlerine ek olarak, kitlenin hiperfonksiyonel olup olmadığını belirlemek için biyokimyasal tarama gereklidir. Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği ve Amerikan Endokrin Cerrahlar Birliği günümüzde tüm adrenal kitlelerin kortizol, katekolamin ve aldosteron salınımı açısından değerlendirilmesini önermektedir (22).

a. Kortizol aşırı salınımının değerlendirilmesi

Adrenal insidentalomaların %5-8'i aşırı glukokortikoid salınımı gösterirler. Bu nedenle tüm adrenal lezyonlar aşırı glukokortikoid salınımı açısından değerlendirilmelidir (23). Kortizol fazlalığını değerlendirmek için düşük doz deksametazon baskılama testi güvenilir bir başlangıç noktasıdır. Gece 23.00'ten önce 1mg deksametazon alınır ve ertesi sabah 8.00'de açlık kan örneği alınır. Hiç baskılanmayan kortizol düzeyleri (kortizol düzeyleri >5.0 mg/dL veya >138 nmol/L) ve düşük adrenokortikotropik hormon değerleri, hastada Cushing sendromu varlığını açık olarak göstermektedir. Bununla birlikte, bazı hastalarda (subklinik Cushing sendromu) (1.9 ila 5 mg/dL veya 51-138 nmol/L arasında değişen kortizol seviyeleri) kortizol seviyeleri tamamen baskılanmıyor gibi görünecektir. Bu hastalara,

24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümü veya gece yarısı tükürük kortizol ölçümleri ile daha ileri araştırmalar uygulanmalıdır (6).

b. Aldosteron aşırı salınımının değerlendirilmesi

Adrenal lezyon ile birlikte hipertansiyonu olan hastalarda aşırı aldosteron salınımının değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu değerlendirme, plazma aldosteron ve plazma renin seviyesi ölçümünü içerir. Potasyum seviyeleri de kontrol edilebilir; ancak, primer hiperaldosteronizmi olan tüm hastalarda hipokalemi olmaz. Aldosteron ve renin seviyelerine bakıldıktan sonra, plazma aldosteron konsantrasyonunun (PAC) plazma renin aktivitesine (PRA) oranı belirlenmelidir. Primer hiperaldosteronizmi olan hastalarda, PRA genellikle düşüktür (saatte <1 ng/mL) ve PAC yüksektir (>15 ng/dL). Yüksek bir PAC, düşük bir PRA ve >20 olan bir PAC-PRA oranı, primer hiperaldosteronizm tanısı ile tutarlıdır (24).

c. Katekolamin aşırı salımının değerlendirilmesi

Adrenal lezyonu olan tüm hastalar feokromositoma açısından değerlendirilmelidir. Plazma fraksiyone metanefrinler veya 24 saatlik idrar fraksiyone metanefrinler ve katekolaminler ölçülmelidir. Plazma ölçümleri hasta için daha uygun olsa da bu testlerde duyarlılığın yüksek olmasına (%96-100) rağmen özgüllüğün zayıf olduğu (%85-90) unutulmamalıdır. Plazma-fraksiyone metanefrinler yüksekse, çok daha yüksek özgüllüğü nedeniyle doğrulayıcı bir test olarak 24 saatlik idrar testi kullanılmalıdır. Normal referans aralığının iki katından fazla olan seviyeler feokromositoma için tanısal olarak kabul edilir (25, 26).

d. Adrenal seks steroidlerinin aşırı salımının değerlendirilmesi

Adrenokortikal karsinoma şüphesi olan veya bilinen hirsutizm veya virilizasyon belirti ve semptomları olan hastalarda, seks steroidlerinin aşırı salınımını değerlendirmek için ek testler yapılmalıdır. Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) en yaygın olanıdır; ancak androstenedion, testosteron, 17-OH-progesteron ve 17-B-estradiol de ölçülebilir (27).

SONUÇ

Adrenal insidentalomaların sıklıkla hormon aktif olabileceği ve bir kısmında malignite de görülebileceği unututulmalıdır. Bu sebeple, insidentaloması olan hastalar klinik, radyolojik ve hormonal bir değerlendirmeye tabi tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Young WF. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med. 2007;356(6):601-10.
2. Schieda N, Siegelman ES. Update on CT and MRI of Adrenal Nodules. AJR Am J Roentgenol. 2017;208(6):1206-17.
3. Grossman A, Koren R, Tirosh A, Michowiz R, Shohat Z, Rahamimov R, et al. Prevalence and clinical characteristics of adrenal incidentalomas in potential kidney donors. Endocr Res. 2016;41(2):98-102.
4. Boland GW, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. Radiology. 2008;249(3):756-75.

5. Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. AJR Am J Roentgenol. 2008;190(5):1163-8.
6. Fassnacht, M., Arlt, W., Bancos, I., Dralle, H., Newell-Price, J., Sahdev, A., Tabarin, A., Terzolo, M., Tsagarakis, S., & Dekkers, O. M.. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors, European Journal of Endocrinology. 2016;175(2), G1-G34.
7. Peppercorn PD, Grossman AB & Reznek RH. Imaging of incidentally discovered adrenal masses. Clinical Endocrinology. 1998;48 379–388.
8. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR & Raghupathi KI. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. Radiology. 2002;222 629–633.
9. Mackie GC, Shulkin BL, Ribeiro RC, Worden FP, Gauger PG, Mody RJ, Connolly LP, Kunter G, Rodriguez-Galindo C & Wallis JW et al. Use of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006;91 2665–2671.
10. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM & Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. American Journal of Roentgenology. 1998;171 201–204.
11. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH & Dunnick NR. Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas. American Journal of Roentgenology 2000 175 1411–1415.
12. Pena CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ & Mueller PR. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. Radiology 2000 217 798–802.
13. Dunnick NR & Korobkin M. Imaging of adrenal incidentalomas: current status. American Journal of Roentgenology 2002 179 559–568.
14. Young WF Jr. Conventional imaging in adrenocortical carcinoma: update and perspectives. Hormones and Cancer 2011 2 341–347.
15. McNicholas MM, Lee MJ, Mayo-Smith WW, Hahn PF, Boland GW & Mueller PR. An imaging algorithm for the differential diagnosis of adrenal adenomas and metastases. American Journal of Roentgenology 1995 165 1453–1459.
16. Haider MA, Ghai S, Jhaveri K & Lockwood G. Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (>10 HU) adrenal masses: does it still have a role? Radiology 2004 231 711–716.
17. Becherer A, Vierhapper H, Potzi C, Karanikas G, Kurtaran A, Schmaljohann J, Staudenherz A, Dudczak R & Kletter K. FDG-PET in adrenocortical carcinoma. Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals 2001 16 289–295.
18. Mayo-Smith WW, Song JH, Boland GL, Francis IR, Israel GM, Mazzaglia PJ, et al. Management of Incidental Adrenal Masses: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. J Am Coll Radiol. 2017;14(8):1038-44.
19. Hahner S, Sundin A. Metomidate-based imaging of adrenal masses. Horm Cancer. 2011;2(6):348-53.
20. Song JH, Grand DJ, Beland MD, Chang KJ, Machan JT, Mayo- Smith WW. Morphologic features of 211 adrenal masses at initial contrast-enhanced CT: can we differentiate benign from malignant lesions using imaging features alone? AJR Am J Roentgenol. 2013;201(6):1248-53.
21. Ozsari L, Kutahyalioglu M, Elsayes KM, Vicens RA, Sircar K, Jazaerly T, et al. Preexisting adrenal masses in patients with adrenocortical carcinoma: clinical and radiological factors contributing to delayed diagnosis. Endocrine. 2016;51(2):351-9.
22. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. Endocr Pract. 2009;15 Suppl 1:1-20.
23. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, Ennis R, Erwin PJ, Montori VM. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. J Clin Endocrinol Metab. 2008 May;93(5):1553-62.
24. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016;101(5):1889–916.
25. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, et al. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(2):553–8.
26. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? JAMA 2002;287(11):1427–34.
27. Jason DS, Oltmann SC. Evaluation of an Adrenal Incidentaloma. Surg Clin North Am. 2019;99(4):721-729.

Benign ve Malign Adrenal Tümörlerinde Cerrahi Tedavi

Mehmet Çağatay ÇİÇEK, İsmet YAVAŞCAOĞLU

109 Bölüm

GİRİŞ

Adrenal kitlelere; özellikle son iki dekad içerisinde, görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve klinik kullanımlarının artması nedeniyle daha fazla tanı konulmaktadır. Bu şekilde başka nedenlerle araştırılırken saptanan adrenal kitlelere insidentaloma da denir. Bu kitleler, adrenal kitlelerin büyük çoğunluğunu oluşturur. Herhangi bir natüre sahip adrenal kitlenin, semptom verip hastayı hekime getirmesi için iki yol olabilir. İlk geliş şekli, kitlenin hormon aktif olması ve hastanın hormon profilinin bozulması sonucu klinik semptomların gelişmesidir. İkincisi ise kitle boyutunun artması sonucu, kitle basısına sekonder semptomların ortaya çıkarmasıdır. Bu iki durumdan birincisi, sık görülür. İkinci neden ise çok daha nadir görülmektedir. Genel olarak hormonal hipersekresyon; aldesteron ise Conn sendromu, kortizol ise Cushing sendromu, androjen ise Androgenital sendrom, adrenalin veya nor-adrenalin ise Feokromasitoma meydana gelir. Adrenal kitlelere genel yaklaşımı özetlersek, 1 cm'nin altındaki kitleler, hormon aktif değiller ise klinik takip uygulanır. Eğer kitle; 1 cm'nin üzerinde ise, ek tanısal testler yapılarak medikal veya cerrahi tedavi açısından hastalar multidisipliner olarak değerlendirilir.

Bu bölümde benign ve malign adrenal kitlelerin sadece cerrahi tedavileri üzerinde durulacaktır. Yine genel bir bakış açısı belirlemek gerekirse, adrenal kitlelere tedavi planlarken kitlenin malign ve/veya hormon aktif olup olmadığı öncelikle belirlenerek tedavi planlaması yapılmalıdır. Adrenal kitlelerde sık olarak görülen bir durum da, başka bir malignitenin sürrenal beze metastazı sonucu oluşan adrenal kitlelerdir. Bu kitlelerin tedavi planlaması yapılırken multidisipliner olarak değerlendirilmesi gereken durumlar ise cerrahi girişimin metastaz tedavisi olup olamayacağı ve gerekliliğidir. İlginç olarak bazı durumlarda ise sürrenal metastazı olan ve herhangi bir organda mevcut olan tümöral lezyona anatomik ulaşım zorluğu (örnek: santral yerleşimli akciğer kitleleri) gibi durumlarda adrenalektomi materyalinin patolojik değerlendirilmesi sayesinde primer tümörün

histolojik tanısının konulması ve metastazın tedavisi yapılmakla birlikte ve primer organdaki tümöre yönelik tedavi planlanmasının yapılabilmesine olanak sağlamasıdır.

BENİGN ADRENAL KİTLELER:

Yapılan otopsi serilerini değerlendiren çalışmalara göre adrenal kitleler %1 ila %9 arasında, özellikle obez, diyabetik ve hipertansif hastalarda daha sık izlenmiş, buna yakın olarak canlı bireyler üzerinde BT tarama ile yapılan bir çalışmada da adrenal kitle sıklığı %4,4 olarak saptanmıştır ve sıklığın yaşla arttığı gösterilmiştir. Boyut, adrenal kitlelerin benign veya malign olarak değerlendirilmesinde önemli kriterlerden biridir. Yapılan bir çalışmada malign adrenal kitlelerin %90'ının çapının 4 cm' den büyük olduğu bildirilmiş, bir meta analizde ise 4 cm' den küçük adrenal lezyonların sadece %2' sinde adrenokortikal karsinom saptandığı bildirilmiştir. Benign adrenal kitlelerin değerlendirildiği çalışmalarda kitlelerin %25' inde 1 cm' ye varan kitle boyutunda artışlar da olabileceğinin belirtilmesi dolayısı ile benign/ malign ayrımında sadece kitle boyutu değerlendirilmemelidir. Kitlenin şekil ve sınırlarının düzgünlüğü, kitlenin görünümünün homojen olması, santral nekrozu olmaması ve çevre dokulara invazyonu olmaması gibi kriterler de adrenal kitlelerin benign olduğunu düşündürmektedir. Benign adrenal kitlelere yaklaşım anahatları ile şu şekilde özetlenebilir:

- 4 cm altında benign adrenal lezyonlar hormon aktif ise adrenalektomi yapılır. Hormon aktif değiller ise radyolojik görüntülemeler ve hormon aktivitesi takibi yapılır.
- Takiplerde 4 cm'den küçük, benign adenom ile uyumlu radyolojik özellikleri olan adrenal insidentalomalarda; 3. Ay, 6. Ay ve sonrasında 2 yıl boyunca yılda bir radyolojik takip yapılır. Hormonal takip ise yılda bir olacak şekilde 5 yıla kadar sürdürülür.
- Takiplerde kitlede 1 cm' den fazla boyut artışı olursa veya hormon aktif hale gelirse yine adrenalektomi önerilir.
- Adrenal kitle 4 cm' den büyükse veya malignite bulguları varsa, hormon değerlendirmesi yapıldıktan sonra adrenalektomi önerilir.

Cushing sendromu olan hastalarda laparoskopik adrenalektomi hem tek taraflı kitlesi hem de bilateral kitlesi olan hastalarda efektif bir yöntem olmakla birlikte bilateral kitlesi olanlarda, sürrenal yetmezlik riskinden dolayı laparoskopik parsiyel adrenalektomi de uygulanabilir. İster açık cerrahi, ister laparoskopik cerrahi uygulanan hastaların hem ameliyat öncesi dönemde, hem de postoperatif dönemde endokrinoloji konsültasyonları ile tedavilerinin düzenlenmesi gerekmektedir. Subklinik Cushing tablosunda ise hem cerrahi, hem de medikal tedavinin yeri olmakla birlikte hastanın kliniğine göre hasta bazlı karar vermek gerekmektedir. Klinik progresyonu olanlarda cerrahi tedavi düşünülmelidir.

Feokromasitoma, adrenal bez medullasından kaynaklanan ve aberan (atipik) katekolamin sentezi ve sekresyonu ile karakterize kitlelerdir. Feokromasitoma tanısı hastanın klinik bulguları, kan ve idrar

testlerinde katekolamin metabolitlerinin araştırılması ile konulmakla birlikte iğne biyopsisi kontrendikedir. Feokromasitoma tedavisi cerrahidir. Feokromasitoma hastalarının tedavisinde endokrinoloji konsültasyonlarına ek olarak anesteziyoloji tarafından da hastaların multidisipliner olarak değerlendirilmesi ve peroperatif yönetimi önem arzetmektedir. Laparoskopik adrenalektomi kararı verilen hastalara operasyon tarihinden iki hafta önce alfa bloker (Fenoksibenzamin) tedavisi başlanmalıdır. Son zamanlarda yan etkilerinden dolayı uzun etkili alfa blokerler yerine kısa etkili alfa bloker (Doksazosin) tedavileri kullanılmaktadır. Gerekli olan hastalarda tedaviye beta bloker ve tirozin hidroksilaz inhibitör (metirozin) tedavisi de eklenebilir. Cerrahi teknik olarak önceleri pnömoperitonyuma, adrenal bezin manüplasyonuna ve diseksiyona bağlı adrenal bezin hormonal sekresyonu kaynaklı hemodinamik instabilite yaratabileceği için laparoskopik adrenalektomi hakkında endişeler mevcuttu. Daha sonra yapılan çalışmalar laparoskopik yaklaşımın feokromasitoma tedavisinde etkili ve güvenilir bir yöntem olduğunu gösterdi. Bununla birlikte, diğer adrenal patolojilerle karşılaştırıldığında, deneyimli cerrahlar için bile feokromositoma tedavisinde minimal invaziv adrenalektomi, daha uzun ameliyat süreleri, daha fazla kan kaybı, artan komplikasyonlar ve daha uzun hastanede yatış ile ilişkilendirilebilir.

Primer Aldesteronizm, adrenal bezden aldesteron salınımıyla karakterize olan bir hastalıktır. Unilateral olgularda laparoskopik adrenalektomi tercih edilebilir. Patolojik incelemelerde dominant nodülün yanında ek nodül olabilmesi ve büyük olan nodülün dominant olmayabilmesi nedeniyle parsiyel adrenalektomi sadece seçilmiş vakalarda tercih edilebilir.

MALİGN ADRENAL KİTLELER:

- Adrenokortikal Karsinom:

Adrenal malign tümörler (Adrenal Nöroblastom dışındaki tümörler) tüm adrenal adenomların sadece % 0,5 ila % 2 ‘ lik çok az bir kısmını oluşturmakta ve yıllık milyonda 1-2 civarında görülmektedirler. Nadir tümörler olmakla birlikte tüm kanser kaynaklı mortalitenin binde 2’ sini oluşturmakta ve bu tümörler hormonal sekresyona sahip olabilen (% 75) veya olmayan (% 25) şekillerde tezahür edebilmekte, pediyatrik popülasyonda hormonal aktivite oranı görülme oranı % 95’ lere kadar çıkabilmektedir. (Adrenal Tumors, kendisi) Bununla birlikte sıklıkla yüksek dereceli malign ve kötü prognoza sahip tümörlerdir. Adrenokortikal karsinomlar (AKK) özellikle yaşamın birinci, dördüncü ve beşinci dekadlarında daha sık görülmektedir. Kadınlarda az bir farkla (4:3) daha fazla saptanmaktadır. Pediyatrik popülasyonda malignite açısından tümörün klinik davranışı histopatolojik belirteçlerden daha önemli bir rol almaktadır. Adrenal malignitelerin etyolojisi, net olarak ortaya konmamış olsa da bazı genetik anomaliler, bu tümörlerin oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Adrenal karsinom tek başına olabileceği gibi Beckwith- Wiedemann sendromu, Li-Fraumeni sendromu gibi hastalıklarla da birlikte görülebilir.

Adrenal karsinomlar klinik olarak sıklıkla iki şekilde prezente olur. Birincisi tümörün veya metaztazlarının kitle etkisine

bağlı, ikincisi ise tümörün hormonal sekresyonu varsa Cushing sendromu gibi bu hormonlara bağlı gelişen semptomlar şeklinde klinik prezentasyon görülür.

Adrenal karsinom tanısında, hormonal aktif tümörlerde hormonal profilin değerlendirilmesi, bunun yanında; hormonal aktif veya hormonal aktif olmayan karsinomların her ikisi için kesitsel görüntülemelerin tanı koydurucu değeri yüksektir. Kesitsel görüntülemelerde (Bilgisayarlı Tomografi (BT)/ Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG)) tipik olarak adrenal dokuda düzensiz sınırlı, heterojen, tümör içinde kanama ve nekroz alanları olan, kontrast tutan lezyonlar şeklinde izlenir. Genel olarak tanı anında kitle boyutu 10 cm üzerindedir. Tanı anında lenf nodu metastazı veya uzak metastaz mevcut olabilir. Bu metaztazlar sıklıkla karaciğer, akciğer ve kemik dokusuna olur.

Adrenokortikal karsinom tedavisinde cerrahi tedavi, non-spesifik kemoterapi rejimleri veya radyoterapi seçenekleri mevcut olmakla birlikte en sık cerrahi tedavi tercih edilmektedir. Cerrahide en önemli nokta tümörün perfore edilmeden ve rezidüel kitle bırakılmadan komplet rezeksiyonudur (R0 Rezeksiyon) ve rezeksiyon durumu prognozda en önemli parametredir. Buna ek olarak tümör boyutu, mitotik aktivite, Ki-67 proliferasyon indeksi ve glukokortikoid salınımı diğer prognostik faktörler içerisinde sayılmaktadırlar.

Cerrahi tedavide operasyon tekniğinin seçiminde ele alınması gereken önemli faktörlerden bir tanesi cerrahinin uygulandığı merkezin ve cerrahın tecrübesidir. Cerrahi, laparoskopik veya açık cerrahi şeklinde uygulanabilmekle birlikte açık veya laparoskopik yöntemlerden hangisinin uygulanması gerektiği konusunda literatürde fikir birliği yoktur. Bazı yazarlar adrenal karsinomlarda açık teknik uygulanması gerektiğini savunurken, bazı yazarlar ise onkolojik açıdan laparoskopik tekniğin açık ile benzer sonuçları olduğunu savunmaktadır.

Uludağ Üroloji kliniği olarak, hastaların operasyon kararlarını ve operasyon sonrası takiplerini multidisipliner bir şekilde Endokrinoloji, Onkoloji, Patoloji ve Radyoloji klinikleri ile beraber yapmaktayız. Ayrıca yaklaşık dörtyüz vakalık laparoskopik adrenalektomi tecrübemiz olmasına rağmen AKK vakalarında açık tekniğin uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Komplet rezeksiyon sonrasında dahi metastaz ve nüks hastaların yaklaşık % 85' inde görülebildiğinden bu hastaların tedavi sonrası takipleri de önem arz etmektedir. (Adrenal Tumors, kendisi) Bu sebeple takipte ilk iki yıl, yılda dört kez olacak şekilde hastalar; fizik muayene, BT, PA akciğer grafisi ile takip edilmelidirler. Takipler 2 yıldan sonra yılda iki kez olacak şekilde devam ettirilmelidir.

Adrenokortikal karsinom ile ilgili Avrupa Endokrinoloji Birliği'nin önerilerini özetlemek gerekirse:

- AKK düşünülen her hasta multidisipliner (cerrahi, endokrinoloji, onkoloji, radyoloji, patoloji) olarak değerlendirilmelidir.
- AKK düşünülen her hasta hormonal aktivite açısından ayrıntılı değerlendirmeye tabi tutulmalı, ayrıca Feokromasitoma tanısı da dışlanmalıdır.
- AKK düşünülen tüm hastalar için adrenal beze yönelik kesitsel (abdomen BT ve MRG, toraks BT) görüntüleme yön-

temleri yapılmalıdır. Ayrıca metastaz şüphesi olan hastalarda bunlara ek olarak kemik sintigrafisi ve kranial görüntülemeler yapılmalıdır.

- Onkolojik tedaviyi düzenlemek için histopatolojik kanıt gerekmedikçe ve cerrahiyi engelleyen metastatik hastalık kanıtı olmadıkça, AKK şüphesi olan hastaların tanısal incelemesinde adrenal biyopsi yapılmamalıdır.
- AKK tanısı olan hastalarda cerrahi sadece adrenal ve onkolojik cerrahide deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır.
- Peritümöral/ periadrenal retroperitoneal yağ doku dahil olmak üzere en blok rezeksiyon yapılmalı, tümör enükleasyonu ve kısmi adrenal rezeksiyon yapılmamalıdır. Komşu organ ve dokulara invazyon düşünülüyor ise, rezeksiyona bu dokuların da eklenmesini önerilmektedir. Bununla birlikte, doğrudan renal invazyon yok ise ipsilateral nefrektomi yapılmamalıdır.
- Açık cerrahi, AKK için standart cerrahi yaklaşımdır. Bu nedenle radyolojik bulguları malignite şüphesi olan ve lokal invazyon kanıtı olan tüm tümörler için açık cerrahi öneriyoruz. Ancak, lokal invazyon kanıtı olmayan <6 cm tümörler (Avrupa Medikal Onkoloji Derneği klavuzlarına göre <8 cm) için laparoskopik adrenalektomi onkolojik kurallara riayet edilerek bu konuda deneyimli cerrahlar tarafından uygulanabilir.
- Bölgesel lenfadenektomi, periadrenal ve renal hilum lenf nodlarını içermeli ve adrenalektomi ile birlikte yapılmalıdır. Preoperatif görüntülemede veya intraoperatif olarak tespit edilen tüm şüpheli lenf nodları çıkarılmalıdır.
- Büyük damarlara yayılım gösteren tümör olgularında multidisipliner cerrahi yaklaşımla hastaya özgü tedavi planlanmalıdır. Bu tür tümörler için 'rezeke edilemez' kararı sadece bu konuda yüksek deneyimli merkezler tarafından verilmelidir.
- İlk cerrahi suboptimal ve makroskopik olarak yetersiz olmuşsa (R2 rezeksiyon), multidisipliner bir yaklaşım ile tekrar cerrahiyi yapılması değerlendirilmelidir.
- AKK nedeniyle opere edilen hiperkortizolizmi olan tüm hastalarda, perioperatif hidrokortizon replasmanı yapılmalıdır.
- Ameliyattan sonra makroskopik rezidüel tümörü olmayan ancak yüksek nüks riski düşünülen hastalarda adjuvan mitotan tedavisini önerilmektedir. Bununla birlikte, düşük/orta nüks riskli hastalarda (evre I-II, R0 rezeksiyon ve Ki67 ≤%10) adjuvan tedavi lehinde veya aleyhinde öneride bulunulmamakta ve adjuvan tedavi kararı hastaya özgü olarak verilmelidir.

- Nöroblastom:

Embriyolojik olarak nöral krest hücrelerinde köken alan ve etyolojisi net olarak aydınlatılmamış olan Nöroblastomlar sıklıkla santral sinir sisteminde ganglionlardan ve adrenal bez medullasından kaynaklanan tümörlerdir. Çocukluk çağında en sık görülen malignitelerden biridir. Vakaların çok büyük kısmı 10 yaşından önce tanı almakla birlikte kromozom defektlerine bağlı ailesel nöroblastomlu vakalarda ortalama tanı yaşının dokuz ay olduğu, bilateral adrenal

bezlerde tutulum veya multifokal tümörler olabileceği belirtilmektedir. Nöroblastomu olan hastaların fizik muayenesinde, inspeksiyonda dahi görülebilen abdominal kitle olabilmekle birlikte Horner sendromu, proptozis gibi kitleye sekonder gelişebilecek bulgulara dikkat etmek gerekmektedir. Ne yazık ki tanı anında vakaların yaklaşık dörtte üçünde lenfatik veya uzak metastaz mevcuttur.

Tanıda kesitsel görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra metastaz, evreleme ve tedavinin değerlendirilmesi açısından sintigrafiler kullanılmakta, ayrıca kemik iliği örneklemesi de kemik iliği tutulumunu değerlendirmekte kullanılmaktadır. Tanı anında sıklıkla büyük kitleler olmasından dolayı sıklıkla transperitoneal açık cerrahi teknik uygulanmaktadır.

Tedavide, düşük riskli hastalarda ilk seçenek cerrahi olmakla birlikte orta ve yüksek riskli hastalarda cerrahi ardından advuvan kemoterapi, tümör rüptür riski fazla olabilecek hastalarda ise biyopsi sonrası neoadjuvan kemoterapi sonrasında cerrahi uygulanabilmektedir.

- Malign Feokromasitoma:

Malign feokromasitoma tanısı koymak için net radyolojik ve histolojik kriterler olmamakla birlikte tanı kitlede ekstrakapsüler invazyon olması veya metastaz olması durumunda konulur. Bazı endokrinoloji klavuzlarında >6 cm veya invaziv feokromasitomada tümör rüptürünü önlemek ve tam tümör kontrolünü sağlamak için açık cerrahi önerilmekle birlikte yapılan bazı çalışmalarda ise >6 cm feokromasitomalarda laparoskopik yaklaşımın güvenli olduğu belirtilmektedir. Metastatik hastalıkta ise en sık, bir norepinefrin analoğu olan ^{131} I-MIBG (Metaiyodobenzilguanidin) tedavisi uygulanmaktadır.

- Adrenal Metastatik Tümörler:

Adrenal bez malign neoplazmları arasında en sık görülen kitleler adrenale metaztaz yapan tümörlerdir, bunlar içinde de en sık görülen küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarıdır. Malign melanom, böbrek kanseri, meme kanseri ve lenfoma da adrenal bezlere metastaz yapan tümörlerdir. Adrenal bezin metastatik kitlelerinin tedavisinde, AKK' den farklı olarak laparoskopik cerrahi tercih edilebilir ve laparoskopik yaklaşımın fonksiyonel sonuçları açık cerrahiye göre daha üstündür.

CERRAHİ TEKNİKLER:

- Açık Cerrahi:

Açık cerrahide temel olarak yaklaşımlar transperitoneal veya retroperitoneal şekilde olabilir. Transperitoneal yaklaşım ile daha daha geniş bir çalışma alanı sağlanarak daha büyük kitlelere müdahale edilebilirken barsak yaralanması gibi komşu organlara ait komplikasyonlar daha fazla görülebilir. Retroperitoneal yaklaşımda ise görece küçük çalışma alanı elde edilir ve peritoneal organlar çalışma sahasında olmadığından ileus gibi durumlar daha az sıklıkta görülür.

a) Transabdominal yaklaşımda subkostal, torakoabdominal, Chevron, medyan insizyon gibi çeşitli insizyonlar ile çalışılabilmekle birlikte Ürologlar daha sık olarak

subkostal ve Chevron insizyonu kullanmaktadırlar. Sağ taraf için, batına girildikten sonra hepatik fleksura açılarak inferiora çekilir. Duedonum Koher manevrası ile düşüldükten sonra Vena Cava İnferior bulunarak kraniyale, gonadal venin vena cava inferiora açıldığı yere doğru izlenir. Gonadal ven bulunarak bağlanıp kesilir. Vena cava ile sürrenal dokusu arasındaki bağlantılar ligate edilerek kesilir. Böbrek ile sürrenal arasındaki dokular diseke edilerek adrenal dokusu çıkartılır. Sol taraf için batına girildikten sonra inen kolon Toldt hattından insize edilir ve spleno-kolik ligaman kesilerek medialize edilir. Dalak ve pankreas mediale ekarte edilir. Gerota fasyası renal ven seviyesinde açılır. Renal vene girdiği noktada Gonadal ven bulunarak bağlanır ve kesilir. Aorta ile adrenal dokusu arasındaki bağlantılar ligate edilir. Adrenal dokusu böbrek üst polünden diseke edilerek adrenal bez eksize edilir.

b) Torako-abdominal yaklaşım daha büyük adrenal kitleler ve özellikle AKK için ve genelde sağ taraf lokalizasyonlu adrenal tümörlerde kullanılmaktadır. Posterior aksiller hat üzerinde 9 veya 10. İnterkostal hattan umblikus süperioruna uzanan büyük bir kesi yapılarak plevra açılır, frenik sinir korunarak diafram periferden açılırak batına ulaşılır. Transperitoneal adrenalektomi ile benzer adımlar uygulanarak adrenal bez eksize edilir.

c) Retroperitoneal yaklaşım flank veya posterior lumbodorsal kesi kullanılarak yapılır. Flank kesi Ürologların böbrek cerrahisinden aşina olduğu bir kesi olması dolayısı ile büyük olmayan kitlelerin cerrahisinde sıklıkla tercih edilir. Böbreğe göre daha kranial lokalizasyonda çalışılacağından kesi 11. kot üzerinden yapılır. Gerekli olan vakalarda kot eksizyonu da uygulanabilir. Periton anteriora doğru mobilize edilerek periton ile Gerota arasına girilir. Diyafram ile retroperiton arasındaki alan diseke edilerek majör vasküler yapılara ulaşılır. Adrenal ven diseke edilerek bağlanıp kesilir. Daha sonra transperitoneal yaklaşımdaki gibi adrenal gland etraf dokulardan diseke edilerek eksize edilir. Posterior lumbodorsal kesinin ise kot eksizyonu gerektirebilmesi ve dar çalışma alanı sağlaması dezavantajlı noktası olmakla birlikte bilateral kitlelere müdahale şansı vermesi ve vasküler yapılara hızlı akses sağlaması avantajlı noktalarıdır

- Minimal İnvaziv Teknikler:

-- Laparoskopik Adrenalektomi

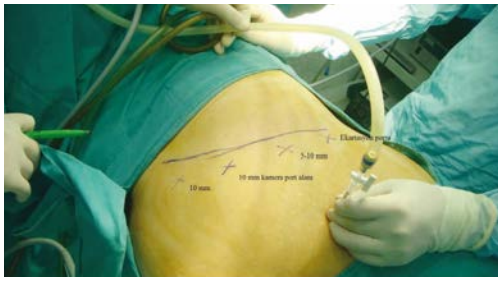
Sadece laparoskopik adrenalektomi değil tüm laparoskopik vakalardan önce laparoskopik el aletlerinin, trokarların ve görüntüleme sistemlerinin kontrolünün sağlanması operasyonun güvenli şekilde seyri için çok önemlidir. Hastaya entübasyonlu genel anestezi uygulandıktan sonra pulmoner emboli profilaksisi için bacaklar elastik bandaj ile sarılır veya varis çorabı giydirilir. Üriner dekompresyon ve diürez takibi için foley kateter takılır. Gastrointestinal sistem dekompresyonu için nazogastrik veya orogastrik kateter yerleştirilir. Enfeksiyon hastalıklarının ek önerisi yok ise sefazolin 1 gr iv uygulanır.

a) Sol laparoskopik adrenalektomi: Hasta, Resim 1' deki gibi ameliyat masasında

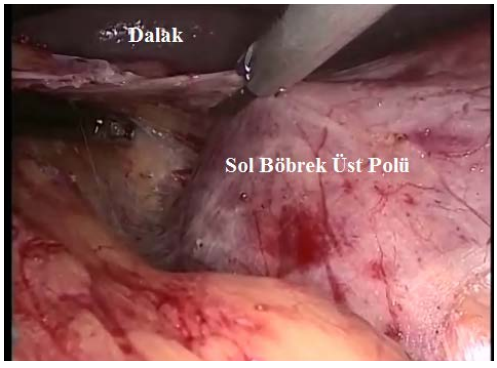


Resim 1. Lateral dekübit pozisyonu

sağ lateral dekübit pozisyon verilerek, masaya sabitlendikten sonra bacak arasına aksiller bölgeye veya basıya maruz kalabilecek yerlere silikon yastıklar yerleştirilir. Saha arıtımı ve örtümünü takiben umblikus ile spina iliaca anterior süperior arası mesafenin 1/3 lateralinden Veress iğnesi ile batına girilir. Veress bu aşamada önce eksternal oblik fasyayı sonra transvers fasya ve peritonu geçerek batına girer. Veresin doğru yerde olup olmadığını test etmek için önce enjektör ile veres aspire edilir. Gelen yoksa Veress iğnesinden verilen sıvının rahat gittiği gözlendikten sonra 15-20 mmHg basınç ile pnömoperitonyum oluşturulur. Pnömoperitonyumda önce basınçların 5-6 mmHg civarında olması sonra kademeli yükselmesi Veress iğnesinin doğru konumda olduğunu teyit eder. Bu aşamada şüphe varsa Veress iğnesinin çıkılıp tekrar girilmesi gerekir. Pnömoperitonyumu oluşturduktan sonra midklaviküler hattın 12. Kot inferioru ile kesiştiği noktadan 10 mm kamera trokarı girilir. Daha sonra direkt görüş altında Resim 2' de görüldüğü gibi kot altında yay formasyonu oluşturacak şekilde çalışma (2 adet 10mm veya 1 adet 10mm, 1 adet 5 mm) ve ekartasyon (5 mm) trokarları girilir. Gaz basıncı 12 mmHg' ye düşürüldükten sonra Toldt hattı, splenokolik ve splenorenal ligamanlar düşülerek inen kolon medialize edilir. Dalak ve pankreas ile böbrek arasına girilerek diseksiyon yapılır (Resim 3). Renal ven seviyesinde Gerota fasyası açılarak renal ven ve sürrenal ven görülür. Sürrenal ven etrafi diseke edildikten sonra right-angle ile dönülerek posterioru boşaltılır. Sürrenal ven önce adrenal tarafı sonra renal ven tarafı kliplerle kapatılarak kesilir. Renal venin kranial sınırından diseksiyon ile psoas kasına ulaşılır. Bu aşamadan sonra sürrenal yukarı kaldırılarak aort ile arasındaki yapılar ultrasonik mühürleyiciler ile veya gerekli görülen yerlerde klipler ile kapatılarak diseksiyon kraniale yani diyaframa doğru ilerletilir. Bu alan serbestlendikten

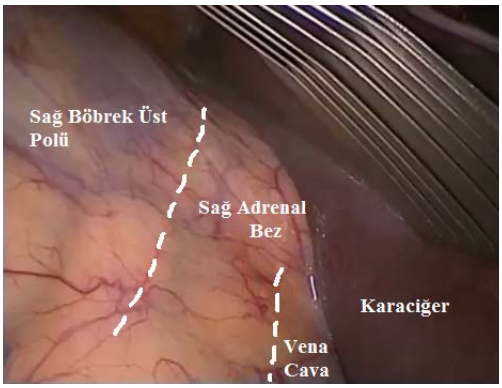


Resim 2. Trokar lokalizasyonları



Resim 3. Sol böbrek ile dalak arasına girilmesi

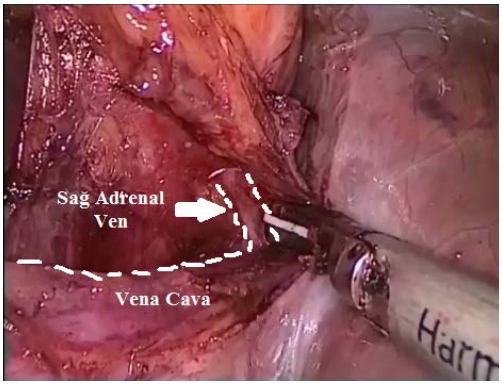
sonra adrenal ile böbrek üst polü arası diseke edilir, bu aşamada adrenale gidebilecek veya böbrek üst polüne gidebilecek arterler olabileceği akılda bulundurularak dikkatli diseksiyon yapılmalıdır. Adrenal dokusu böbrek üst polünden tamamen ayrılarak serbestlenir ve endobag (laparoskopik spesimen torbası) içine alınır. Gaz basıncı 5-6 mmHg' ya düşürülerek kanama kontrolü yapılır. Daha sonra loja bir adet aktif dren yerleştirilerek endobag genellikle sağ çalışma portu insizyonu genişletilerek dışarı alınır.



Resim 4. Fan ekartör ile karaciğer ekartasyonu

b) Sağ laparoskopik adrenalektomi: Hasta sol lateral dekübit pozisyonuna alınır, gerekli saha arıtımı ve örtümünü takiben Veress iğnesi sol LA' daki gibi girilir. Pnömoperitonyum oluşturulduktan sonra kamera portu ön aksiller hattın 12. Kot ile kesişim hizası seviyesinden yerleştirilir. Diğer portlar direkt görüş altında girilir. Sağ çalışma portu midklaviküler hattın 12. Kot ile kesiştiği nokta hizasından, sol çalışma portu ise orta aksiller hattın 12. Kot ile kesiştiği seviyeden girilir. Ekartasyon için sol LA' dan farklı olarak linea alba üzerinden ksifoid ile umblikus arası mesafeden 5 mm' lik bir trokar girilebilir. Burdan girilen clinch veya grasper gibi bir alet ile triangüler ligaman karaciğerin altından tutularak karaciğer için pasif ekartasyon yapılabilir veya sol LA' daki gibi bir ekartasyon trokarı (10 mm) girilerek karaciğer fan ekartör ile kaldırılabilir (Resim 4). Port girişleri tamamladıktan sonra gaz basıncı 12 mmHg' ya düşürülür. Hepatik fleksura mobilize edilerek inferiora alınır. Duedonum Kocher manevrası ile düşülerek posteriorunda vena cava inferior görülür. Sağ renal ven görüldükten sonra renal ven kranial sınırından diseksiyon ile posteriora, psoas kasına ulaşılır. Adrenal dokusu yukarı kaldırılarak vena cava üzerinden diseksiyon kraniale doğru ilerletilerek sürrenal vene (Resim 5) ulaşılır. Sürrenal ven right-angle ile dönülerek kliplenerek kesilir. Bundan sonraki aşamalar sol LA ile aynıdır.

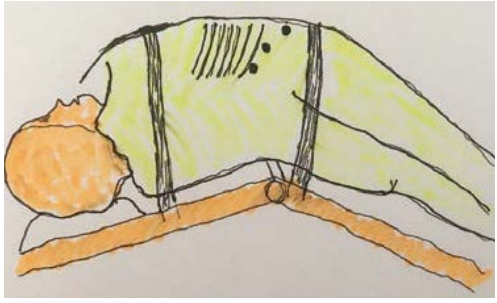
LA ve robotik adrenalektomi için öğrenme eğrisinin 20 ila 40 vaka arasında olduğu belirtilmektedir.



Resim 5. Sağ sürrenal ven

--Retroperitonoskopik Adrenalektomi

Hastaya lateral dekübit pozisyonu verilir. Transperitoneal LA' dan farklı olarak hastanın sırtı cerraha dönüktür. Gerekli saha arıtımı ve örtümünü takiben 12. Kot ile iliak kanat arası mesafenin kota yakın kısmına 1,5-2 cm' lik insizyon yapılır. Kaslar disektör gibi bir aletle aralanarak işaret parmağı ile peritonun posteriorundan psoas kasına ulaşılır. Parmak diseksiyonu ile periton anteriora mobilize edilir. Parmak diseksiyonu ile oluşturulan boşluğa retroperitoneal balon dilatatör yerleştirilerek yaklaşık 600 ml şişirilir. Balon çıkıldıktan sonra kamera portu yerleştirilerek pnömoretroperitonyum oluşturulur. Gaz kaçağını önleme için kamera portu insizyonu suture edilerek trokar sabitlenir. Daha sonra direkt görüş altında 12. Kotun altında sakrospinal lateralinde birinci trokarın 4-5 cm posteriorunda olacak sekilde 10 mm olan ikinci trokar yerlestirilir. Ilk trokarın 4-5 cm anterioruna ön aksiller hatta ilk iki trokarın hizasına denk gelecek sekilde 10mm' lik üçüncü trokar yerleştirilir (Resim 6). Sol taraf için psoas takip edilerek renal arter ve inferomedialinde renal ven bulunur. Sürrenal ven, renal vene girdiği yerden right –angle ile dönülür ve kliplerle kapatılıp kesilir. Adrenal dokusu etraf dokulardan ve böbrek üst polünden transperitoneal yaklaşımdaki gibi diseke edilerek eksize edilir. Sağ taraf için psoas üzeriden periton kaldırılarak vena cava görülür. Daha sonra diseksiyon renal vene ve daha kranialde sürrenal vene ilerletilir. Sürrenal ven kısa olduğundan traksiyon sırasında fazla gerilmemesine dikkat edilmelidir. Sürrenal ven, vena cavaya açıldığı yerden right-angle ile dönülerek kliplenip kesilir. Sürrenal bezin diseksiyonu LA' daki gibi tamamlanarak eksize edilir.



Resim 6. Laparoskopik retroperitonoskopik adrenalektomi port lokalizasyonları

--Tek Port (LESS) Adrenalektomi

Temel prensipler olarak transperitoneal adrenalektomiye benzemekle birlikte kullanılan port girişi ve fleksibl endoskopik aletler nedeni ile farklılık göstermektedir. Veress



Resim 7. Tek port laparoskopik adrenalektomi port lokalizasyonları

iğnesi girişi uygulanmaz. Hasson tekniği ile umbilikus hizası 3 cm lateralinden giriş uygulanır. Pnömoperitonyum sonrası işleme başlanır. Cerrahinin tüm basamakları transperitoneal yöntem ile aynıdır. Cerrahide kullanılan aletlerin fleksibl olması dışında cerrahi prensip ve safhaları açısından transperitonoskopik adrenalektomi ile benzerdir. Son yıllarda özellikle ileri düzey laparoskopi deneyimine sahip merkezlerde uygulanmakta olup kozmetik açıdan daha iyi bir görünüme sahip olması dışında perioperatif ve postoperatif sonuçlar transperitoneal yöntem ile aynıdır (Resim 7).

--Parsiyel adrenalektomi

Kortikal koruyucu adrenalektominin ilk klinik kullanımı, 1985'te bilateral herediter feokromositomaların tedavisi için van Heerden tarafından tanımlanmıştır. Hastaları ömür boyu steroid bağımlılığından kurtarmak amacıyle, son 3 dekadda laparoskopik parsiyel adrenalektomiler, kalıtsal feokromositomalar için bilateral adrenalektomilerin yerini almıştır. Son zamanlarda, tek taraflı fonksiyonel tümörler için de kortikal koruyucu operasyonlar bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda parsiyel adrenalektomi (PA) peroperatif sonuçlarının total adrenalektomi vakalarıyla benzer olduğunu göstermiştir. PA sonrası uzun dönem sonuçları bildiren çalışmalarda, hastaların yaklaşık %91'inde, Conn sendromunda ise yaklaşık %97 oranında steroid ihtiyacı kalmadığını göstermiştir.

Literatürde, tümörün bez içindeki lokalizasyonun, cerrahinin zorluğunu belirleyen ana faktör olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır. Bezin anteriorunda ve kenarındaki tümörler, genellikle posteriordakilere göre parsiyel rezeksiyona daha uygundur. Literatürde, adrenal fonksiyonu korumak için gereken adrenal kortikal doku miktarı, bir bezin 1/3'ü veya toplam adrenal kortikal dokunun %15'idir.

Retroperitoneum kan akışını korumak için tüm tümörler 0,5-1 cm'lik normal adrenal doku sınırı ile rezeke edilmelidir. Adrenal venin korunması gerekli değildir. Kitlenin normal adrenal dokusundan net bir şekilde ayrılabilmesi açısından laparoskopik ultrasonogragi kullanılmalıdır. PA sonrası rekürrens oranı %8 olarak bildirilmektedir.

--Robot Yardımlı Laparoskopik Adrenalektomi

Horgan ve arkadaşları tarafından ilk robotik adrenalektomi (RYLA) 2001'de yapılmıştır. Literatürde RYLA' nın özellikle yüksek vücut kitle indeksi (>30-35 kg/m2) ve büyük tümörleri (>5.5 cm) olan hastalarda yararlı olabileceği belirtilmiştir. Robotik tekniğin savunucuları, üç boyutlu derinlik algısının avantajlarını, robotik aletlerin "bilek" hareketi ile ek bir el becerisi unsurunu ve cerrah için üstün ergonomik koşulları sağladığını belirtmektedir. RYLA' nın ana dezavantajları maliyet ve tüm cerrahi ekibin öğrenme eğrisidir. Teknik olarak ise LA ile aynı şekilde uygulanır, asistan cerrahın rolü ise aletlerin değişimini sağlamak ve gerektiğinde asistan portundan aspirasyon için yardım etmektir.

KAYNAKLAR

1. Lee JM, Kim MK, Ko SH, Koh JM, Kim BY, Kim SW, et al. Korean Endocrine Society, Committee for Clinical Practice Guidelines. Clinical guidelines for the management of adrenal incidentaloma. Endocrinol Metab (Seoul). 2017;32(2):200-18.

2. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2016;175(2):G1-G34.
3. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement on adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol. 2011;164(6):851-70.
4. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. J Endocrinol Invest. 2006;29(4):298-302.
5. Angeli A, Osella G, Alì A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. Horm Res. 1997;47(4-6):279-83.
6. Pantalone KM, Gopan T, Remer EM, Faiman C, Ioachimescu AG, Levin HS, et al. Change in adrenal mass size as a predictor of a malignant tumor. Endocr Pract. 2010;16(4):577-87.
7. Ze_ger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, Fishman E, Kharlip J American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. Endocr Pract. 2009 Jul-Aug;15 Suppl 1:1-20
8. Young WF Jr. Clinical practice: the incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med. 2007;356:601-610.
9. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Nov;92(11):4069-79. Review
10. Mobius E, Nies C, Rothmund M. Surgical treatment of pheochromocytomas: laparoscopic or conventional? Surg Endosc. 1999;13:35-39
11. Fernandez-Cruz L, Taura P, Saenz A, Benarroch G, Sabater L. Laparoscopic approach to pheochromocytoma: hemodynamic changes and catecholamine secretion. World J Surg. 1996;20:762-768
12. Cheah WK, Clark OH, Horn JK, Siperstein AE, Duh QY. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. World J Surg. 2002;26:1048-1051
13. Gagner M, Breton G, Pharand D, Pomp A. Is laparoscopic adrenalectomy indicated for pheochromocytomas? Surgery. 1996;120:1076-1079
14. Win AJ. Pathophysiology, evaluation, and medical management of adrenal disorders. In: Kavoussi LR, Partin AW, Craig A, eds. Campbell- Walsh urology. 11th ed. Elsevier; 2016. p.1566-76
15. Wooten MD, King DK. Adrenal cotical carcinoma. Cancer. 1993;72:3145-55
16. Sakoda A, Mushtaq I, Levitt G, Sebire NJ. Clinical and histopathological features of adrenocortical neoplasms in children: retrospective review from a single specialist center. J Pediatr Surg. 2014;49(3):410-5.
17. Kjellman M, Roshani L, Teh BT, Kallioniemi OP, Höög A, Gray S, et al. Genotyping of adrenocortical tumors: very frequent deletions of the MEN1 locus in 11q13 and of a 1-centimorgan region in 2p16. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(2):730-5.
18. Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier F, Legmann P, et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(7):2650-5
19. Alemanno G, Bergamini C, Prosperi P, Valeri A. Adrenalectomy: indications and options for treatment. Updates Surg. 2017; 69(2):119-25.
20. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpigl_a F, Fassnacht M, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii 131-8.
21. Castel V, Tovar JA, Costa E, Cuadros J, Ruiz A, Rollan V, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. J Pediatr Surg. 2002;37(11):1574-8.
22. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez- Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun;99(6):1915-42
23. Gonias S, Goldsby R, Matthay KK, Hawkins R, Price D, Huberty J, Damon L, Linker C, Sznewajs A, Shiboski S, Fitzgerald P. Phase II study of high-dose [131I]metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Oncol. 2009 Sep 1;27(25):4162-8
24. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. Clinical Endocrinology. 2002;56:95–101
25. Adler JT, Mack E, Chen H. Equal oncologic results for laparoscopic and open resection of adrenal metastases J Surg Res. 2007;140(2):159-64
26. Lim SK, Rha KH. Surgery of the Adrenal Glands. Campbell-Walsh Urology, 11th Edition, Editör: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Philadelphia, Elsevier, 2016; 1577- 1595
27. Gagner M, Pomp A, Heniford BT, Pharand D, Lacroix A. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures. Ann Surg. 1997;226:238-246; discussion 246-237

28. Henry JF, Defechereux T, Raffaelli M, Lubrano D, Gramatica L. Complications of laparoscopic adrenalectomy: results of 169 consecutive procedures. World J Surg. 2000;24:1342-1346
29. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, Ommer A, Groeben H, Peitgen K, Janssen OE, Philipp T, Neumann HP, Schmid KW, Mann K. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy–results of 560 procedures in 520 patients. Surgery. 2006;140:943-948
30. Brunaud L, Ayav A, Zarnegar R, Rouers A, Klein M, Boissel P, Bresler L. Prospective evaluation of 100 robotic-assisted unilateral adrenalectomies. Surgery. 2008;144:995-1001
31. Goitein D, Mintz Y, Gross D, Reissman P. Laparoscopic adrenalectomy: ascending the learning curve. Surg Endosc. 2004;8:771-773
32. Barczynski M, Konturek A, Golkowski F, Cichon S, Huszno B, Peitgen K, Walz MK. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy: a comparison between the initial experience in the invention phase and introductory phase of the new surgical technique. World J Surg. 2007;31:65-71
33. van Heerden JA, Sizemore GW, Carney JA, Brennan MD, Sheps SG. Bilateral subtotal adrenal resection for bilateral pheochromocytomas in multiple endocrine neoplasia, type IIa: a case report. Surgery. 1985;98:363-366
34. Fu B, Zhang X, Wang GX, Lang B, Ma X, Li HZ, Wang BJ, Shi TP, Ai X, Zhou HX, Zheng T. Long-term results of a prospective, randomized trial comparing retroperitoneoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma. J Urol. 2011;185:1578-1582
35. Sasagawa I, Suzuki Y, Itoh K, Izumi T, Miura M, Suzuki H, Tomita Y. Posterior retroperitoneoscopic partial adrenalectomy: clinical experience in 47 procedures. Eur Urol. 2003;43:381-385
36. Walz MK, Gwosdz R, Levin SL, Alesina PF, Suttorp AC, Metz KA, Wenger FA, Petersenn S, Mann K, Schmid KW. Retroperitoneoscopic adrenalectomy in Conn's syndrome caused by adrenal adenomas or nodular hyperplasia. World J Surg. 2008;32:847-853
37. Nagaraja V, Eslick GD, Edirimanne S. Recurrence and functional outcomes of partial adrenalectomy: a systematic review and meta-analysis. Int J Surg. 2015 (Pt A):7-13
38. Alesina PF, Hinrichs J, Meier B, Schmid KW, Neumann HP, Walz MK. Minimally invasive cortical-sparing surgery for bilateral pheochromocytomas. Langenbecks Arch Surg. 2012;397:233-238
39. Brauckhoff M, Gimm O, Thanh PN, Bar A, Ukkat J, Brauckhoff K, Bonsch T, Dralle H. Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early postoperative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy. Surgery. 2003;134:1020-1027
40. Walz MK, Peitgen K, Diesing D, Petersenn S, Janssen OE, Philipp T, Metz KA, Mann K, Schmid KW, Neumann HP. Partial versus total adrenalectomy by the posterior retroperitoneoscopic approach: early and long-term results of 325 consecutive procedures in primary adrenal neoplasias. World J Surg. 2004;28:1323-1329
41. Lee JE, Curley SA, Gagel RF, Evans DB, Hickey RC (1996) Cortical-sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma. Surgery. 1996;120:1064-1070

KISIM 13

ÜROLOJİDE MEDİKOLEGAL PROBLEMLER VE ÇÖZÜMLERİ

Cerrahi Branşlarda Aydınlatılmış Onam

T. Ahmet SEREL, Güneş SEREL

110 Bölüm

ÖZET

Hekimlerin hastayı bilgilendirme yükümlülüğü olarak bilinen aydınlatılmış onam, hukuki anlamda hizmet edimi içeren bir ilişki olup, hizmeti ifa edenin karşı tarafı aydınlatması gereği, bu tür ilişkilerin genellikle güven unsurunun ön plana çıktığı ilişkiler olması nedeniyle daima gündemde olan ve tartışılan bir sorun niteliğini taşımaktadır. Bu yazıda, özellikle spesifik tıbbi cerrahi branşlarda aydınlatılmış onam, yürürlükteki mevzuat çerçevesinde değerlendirilmiş ve günlük hekimlik pratiğindeki uygulama genişliği incelenmiştir.

GİRİŞ

Doktor-hasta ilişkisi özünde hizmet edimi içeren bir ilişki olup, hizmet alanının hizmet veren tarafından aydınlatılmasının zorunlu olduğu bir hizmet türüdür. Bu ilişkide bilgi yönünden bir asimetri mevcut olup, burada zayıf olan taraf hastadır. Dolayısıyla hizmetin sunumunda güven unsuru büyük önem taşımaktadır. Hekim ile hasta arasındaki ilişkinin de, ilişkinin niteliği gereği sözleşmesel açıdan vekalet sözleşmesi olarak nitelendirilmesi, söz konusu ilişki bakımından da hekimin hastasını aydınlatma yükümlülüğünü gündeme getirmektedir (1).

Aydınlatılma yükümlülüğü hastanın kendi bedenine yapılacak olan her türlü tıbbi müdahaleyi bilme ve belirleme hakkına sahip olduğu görüşünü temel almaktadır. Tıbbi müdahale, fiziksel ya da psikolojik nitelikteki hastalıklar, ağrı ve acılar, hastalık niteliği taşımayan fiziksel veya psikolojik bozukluklar ile hastalık niteliği taşımayan şikayetleri önlemek, teşhis ve/veya tedavi etmek ya da bunların etkisini azaltmak amacıyla insan vücudu üzerinde yapılan invaziv ve/veya invaziv olmayan her türlü müdahale olarak tanımlanmaktadır (2). Tıbbi müdahale hukuksal açıdan ele alındığında kişinin vücut bütünlüğünün ihlali anlamını taşır. Çünkü hukuken sonuç doğuran bir rızaya dayalı olmayan ya da yasal olarak yetki verilmiş zorunlu tıbbi müdahaleler gibi diğer hukuksal haklılık sebeplerine dayanmayan tıbbi müdahaleler,

kişinin hayatı, sağlığı ve vücut bütünlüğüne müdahale olarak değerlendirildikleri için, hukuka aykırı bir nitelik taşırlar (1). Kişinin hayatı, sağlığı ve vücut bütünlüğü üzerindeki hakkı; kişilik hakkının kapsamında yer alan varlıklar içerisinde önemli bir yer tutar ve söz konusu varlığa yapılan her türlü müdahele kişilik hakkının ihlali anlamına gelir. Bundan dolayı hekimin hastasını aydınlatma yükümlülüğünün fonksiyonu, hastanın bedensel ve ruhsal bütünlüğü ile ilgili olarak serbestçe karar alma özgürlüğünü temin etmektir (1). O halde bu kapsamda aydınlatma yükümlülüğü açısından önem taşıyan ve şahsiyet hakkının içeriğinde yer alıp, şahsiyet hakkını korumaya yönelik hukuki düzenlemelerle koruma altına alınmış bulunulan, birbiriyle sıkı sıkıya bağlantılı iki temel hak ön plana çıkmaktadır.

HEKİMLERİN AYDINLATMA YÜKÜMLÜLÜĞÜNÜN HUKUKSAL DAYANAKLARI

Aydınlatma yükümlülüğünün hukuki dayanağını istisnai durumlar dışında öncelikle 1982 Anayasasının 17. maddesinin I. fıkrasında bulmak mümkündür. Burada herkesin; yaşama, maddi ve manevi varlığını koruma ve geliştirme hakkına sahip olduğu, tıbbi zorunluluklar ve kanunda yazılı haller dışında, kişinin vücut bütünlüğüne dokunulamayacağı, rızası olmadan bilimsel ve tıbbi deneylere tabi tutulamayacağı ifade edilmiştir. Aynı şekilde, Türk Medeni Kanun'un (TMK) 23. maddesinde kişisel özgürlüklerden vazgeçilemeyeceği belirtildikten sonra; TMK.m.24, BK.m.58'de kişilik hakkına ve bu kapsamda kişiliği oluşturan varlıklara yapılan hukuka aykırı müdahaleler karşısında, "kişilik hakkının zedelenmesinden zarar gören, uğradığı manevi zarara karşılık manevi tazminat adı altında bir miktar para ödenmesini isteyebilir" denilerek müdahalede bulunanın hangi yaptırımlara tabi olacağı ifade edilmiştir. 1928 yılında yürürlüğe giren 1219 sayılı "*Tababet ve Şuabatı Sanatlarının Tarzı İcrasına Dair*" kanunun 70. maddesinde; hekim ve diş hekimlerinin yapılacak her türlü müdahale için hastadan veya belirlenen şartlarda hastanın velisi ya da vasisinden müdahale öncesinde rıza almasını ve büyük cerrahi operasyonlar için bu rızanın yazılı olması gerektiği karara bağlanmıştır. 1960 yılında hazırlanan *Tıbbi Deontoloji* Tüzüğünün meş'um bir prognostik durumunda bilgilendirme gereğinden bahseden 14. maddesinde; bilgilendirmenin hasta üzerinde olumsuz etki oluşturup hastalığı artırması ihtimali bulunmadığı takdirde, teşhis ve alınması gereken tedbirler hakkında hastaya açıklıkla bilgi verilmesi gerektiği ifade edilmiştir. 1979 yılında yürürlüğe giren 2238 sayılı kanun, "*Organ Ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılanması Ve Nakli Hakkında Kanun*'dur. Buna göre; vericiye olası riskler, tehlikeler ve ortaya çıkabilecek psikolojik, sosyal ve tıbbi durumlar hakkında ayrıntılı ve açık bir şekilde bilgi verilmesi; vericiden alınacak onamın iki tanık huzurunda yazılı ve imzalı olarak alınması gerektiği ifade edilmiştir. Gebeliğin sonlandırılması, sterilizasyon ve kastrasyon gibi işlemler ile ilgili olarak 1983'de yürürlüğe giren 2827 sayılı *Nüfus Planlaması Hakkında Kanun*'da; bu işlemler için aydınla-

tılmış onam alınması gerektiğini, ancak ameliyat esnasında ortaya çıkan zorunlu hallerde hastalığın tedavisi için gerekli olan kastrasyon için rıza aranmayacağı hükme bağlanmıştır. Gebe kadının küçük olması durumunda hem küçüğün hem de vasisinin, gebe kadın vesayet altında ise bu durumda kendisinden, vasisinden ve sulh hâkiminden gerekli izninin alınacağı ifade edilmiştir. 2827 sayılı kanunda alınacak onamın şekli konusunda ise "Rahim Tahliyesi ve Sterilizasyon Hizmetlerinin Yürütülmesi ve Denetlenmesine İlişkin Tüzük" te; hangi hallerde ve kimlerden izin belgesi alınacağı açıklanarak, akıl maluliyeti nedeniyle bilinç serbestîsi olmayan gebe kadınlar ile izin alınmasının zaman alacağı ancak acil müdahalenin gerektiği durumlarda rahim tahliyesi için iznin aranmayacağı kaydedilmiştir. 1998'de yürürlüğe giren *Hasta Hakları* Yönetmeliğinin 22. maddesinde; kanunda işaret edilen istisnai haller haricinde, kimseye onamı alınmaksızın veya verdiği onama uygun olmayan bir şekilde tıbbi müdahalede bulunulamayacağı; diğer maddelerinde ise acil durumlarda ne şekilde hareket edileceği, hastanın rızasını geri çekme, tedaviyi reddetme veya durdurma hakkı, rızanın hukuka ve ahlaka uygun olmadığında geçerli olmayacağı ve organ ve doku nakli ile bazı özel durumlardan bahsedilmiştir. Tıbbi Deontoloji Tüzüğü'nün yeniden düzenlenmiş şeklinin 1998 yılında kabul edilmesiyle, "Hekimlik Meslek Etiği Kuralları" adlı düzenlemede; hekimin, hastasının bilgilenme, aydınlatılma, tedaviyi kabul ya da ret hakkı gibi kişilik haklarına saygı göstermek zorunda olduğu belirtilmiştir. Ayrıca Uluslararası hukuka benzer şekilde aydınlatmanın kapsamına ve acil durumlarda nasıl hareket edilmesi gerektiğine değinilmiş; hasta yakınlarının bilgilendirilmesinin hastanın rızasına bağlı olduğu, ancak bilinç kaybı gibi durumlarda bu hakkın hekimde olduğu belirtilmiştir (3-16). Bunlar; kişinin kendisini ilgilendiren konularda yalnız olarak ve üçüncü şahısların etkisi altında kalmaksızın kendiliğinden karar alabilmesi anlamına gelen; kişinin kendi geleceğini belirleme hakkı ile kişinin vücut bütünlüğü üzerindeki hakkıdır (4-5). Bütün bu düzenlemeler çerçevesinde, kişinin vücut bütünlüğüne yapılacak her türlü müdahale onun yararına da olsa, kural olarak hukuka aykırı olduğunu kabul etmek gerekir. Bununla birlikte hastanın hayatı ve sağlığını kurtarma amacına yönelik her türlü müdahale, hastanın kendi rızasına dayanıyorsa; rıza, müdahalenin hukuka aykırılığını ortadan kaldırır. Bu hukuki düzenlemelerden hareketle, hukukumuz açısından hekimlerin hastalarını aydınlatma yükümlülüğünün hukuksal dayanakları mevcuttur.

ONAMIN ÜROLOJİ BRANŞI YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Onam; hastanın aciliyeti, yaşı, yapılacak olan müdahalenin türü ve özel durumlar gibi bir takım özellikler dikkate alındığında, 4 başlıkta ele alınabilmektedir. Bunlar zımni onam, farazi onam, yazılı onam ve sözlü onam şeklinde sınıflandırılabilir (5). Günümüz tıp pratiğinde cerrahi branşlarda yazılı onam alınması, hekimlerin büyük bir çoğunluğu tarafından tercih edilmektedir. Aydınlatmayı kimin yapması gerektiği

ile ilgili olarak, genel kabul aydınlatmanın müdahaleyi uygulayacak hekim tarafından yapılması ya da müdahalenin yürütülmesi sorumluluğunu alan hekimin yapması gerektiği görüşüdür (4). Ancak bu görevi başka bir hekimin yerine getirmesi durumunda, tedaviyi uygulayacak hekimin bu görevin uygun şekilde yerine getirildiğinden emin olması gerekmektedir (6,7). Uygulanacak cerrahi müdahale farklı alanlardan hekimler tarafından birlikte yürütülecekse, bu durumda her birinin hastayı ayrı ayrı kendi uygulaması hakkında bilgilendirmesi gerektiği; ancak birinin bilgilendirmesi diğer alanları da kapsıyor ise, tek bilgilendirmenin yeterli olacağı savunulmaktadır (7). Onam alma işleminin daha az kıdemli bir hekime bırakılıp bırakılamayacağı ile ilgili olarak ise; cerrahi müdahalenin aynı uzmanlık alanından birden fazla hekim tarafından yapılacağı durumlarda, aydınlatmanın bu yükümlülüğü yerine getirme kapasitesine sahip olmak şartıyla, daha kıdemsiz hekime bırakılmasının mümkün olabileceği görüşü savunulmaktadır(4). Ülkemizde de uygulamada hastadan aydınlatılmış onam alma görevi zaman zaman klinikte eğitim gören ilk yıl asistanlarına veya diğer tıbbi personele bırakılmaktadır. Makay ve ark., yaptıkları bir çalışmada; ilk yıl asistanlarının hastaya, uygulanacak tedavinin riskleri, yararları ve tedavi seçenekleri hakkında yeterli düzeyde bilgi veremedikleri gösterilmiştir (8). Hekim dışındaki sağlık personelinin ise tanı, tedavi vb. konularda hastayı aydınlatma gibi bir yükümlülüğü yoktur, ancak kendi sorumluluklarındaki ve uygulayacakları işlemler için hastaya bilgi vermeleri gereklidir (9).

Hekimin; aydınlatma yükümlülüğü bakımından değerlendirildiğinde, cerrahi branşlarda ki tedavi ve tedaviye bağlı sonuçları, daha çabuk ve daha kesin bir şekilde ortaya çıkar. Hasta yanlış tedavi olduğunu, buna kimin ve neyin sebebiyet verdiğini daha kolay tespit ve iddia edebilir. Örneğin, radikal prostatektomi sonrası hastada idrar kaçırma şikayeti oluşmuşsa, bu durumun belirlenmesi ve nedenlerinin tespiti çok fazla güçlük arzetmez. Hasta, burada idrar kaçırma durumunun ameliyattan ileri geldiğini ve bu konuda yeterince bilgilendirilmediğini kolaylıkla iddia edebilir. Aydınlatma yükümlüğünün yerine getirilmesi ile ilgili olarak bazı güçlükler bulunmaktadır. Günlük hekimlik pratiğinin oldukça yoğun koşuşturmacası ve sıkıntılı ortamında, tıbbi olarak hiç bir eğitim almamış olan hastanın, tıbbi müdahale öncesi, sırası ve sonrasında, tedavi ile ilgili komplikasyonlar, tedavi alternatifleri gibi pek çok konuda kapsamlı ve özenli bir şekilde aydınlatılmasının güçlükleri ortadadır. Özellikle cerrahi tıbbi bölümlerde; ilgili operasyon, anestezi ve olası veya olası olmayan komplikasyonlar ile ilgili olarak yapılacak aydınlatmalar tam olarak anlaşılamayabilinmektedir.

Genel olarak, doktrinde kabul edilen görüş, cerrahi müdahalenin komplikasyon ve rizikosu ne kadar fazla ise aydınlatmanın da o kadar geniş tutulması gereğidir. Bununla birlikte; hastaya uygulanacak tüm tıbbi müdahalelerin riskleri, yan etkileri, yararları ve alternatif tedavi yollarının müdahale öncesinde bildirilmesi gerektiğine dikkat çekilerek, hastanın tedavi seçeneklerini uygun bir şekilde düşünerek değerlendirmesi için aydınlatmanın cerrahi

müdahaleden en az 24 saat önce yapılmasının uygun olacağı, Hasta Hakları Avrupa Sözleşmesinde belirtilmiştir. Ancak günlük pratikte bazı cerrahi müdahaleler ayaktan uygulanabilen ve minimal invaziv karakterde tıbbi hizmet türleridir. Hatta bazı cerrahi klinik branşların neredeyse tüm pratiği bu tip müdahale gerektiren hastalardan oluşmaktadır. Bunlara örnek olarak, Kulak-Burun-Boğaz, Üroloji, Göz Hastalıkları klinikleri verilebilir. Tıbbi müdahale ve teşhislerinin, minimal invaziv veya invaziv olmayan karakter taşıması ve çoğu zaman uygulanacak işlemlerin günlük kliniklerde de ayaktan yapılabilmesi bu branşların ortak özelliğidir. Genellikle hasta yoğun olarak çalışılan bu cerrahi branşlarda, aydınlatma yükümlüğünün sınırları, hastanın tüm riskleri doğru anladığından emin olunabiliyorsa sınırlandırılabilir. Nitekim; Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Şubat 2011 tarihinde, bir aşılama sürecinde bazı kuruluşlarda yazılı onam istenmesinin uygulamayı engelleyici etkisini göz önünde bulundurarak, aşılamadan önce yazılı onam alınmamasını, bu ve benzeri uygulamalar için sözlü onamın yeterli olacağını vurgulamıştır. İlaveten; Hakeri, ayaktan tedavilerde aydınlatmanın tedavi gününde yapılmasının yeterli olduğunu ifade etmektedir (7). Buradan hareketle, minimal invaziv veya invaziv olmayan cerrahi müdahaleden hemen öncesi, ilk olarak hasta ile sözlü diyaloğa girilerek hastanın psikolojik olarak rahatlatılması ve sonrasında onam alınmasıyla yetinilebilir. Bu noktada bir hatırlatma gereği olarak, hekimin Tıbbi Malpraktis iddialarından kaçınmak amacı ile (Pozitif Defansif Hekimlik) hastaya yapacağı tedavinin komplikasyonu kapsamında yer almayan ve ihmal kapsamında olacak bilgileri açıklamaya çalışması hem hastanın yapılacak tedaviden kaçınmasına neden olabilecek, hem de bu istenmeyen durum ortaya çıkar ise malpraktis iddialarından hekimi koruyamayacaktır (10).

SONUÇ

Özellikle cerrahi branşlarda ve Ürolojide hekimin aydınlatma yükümlülüğü kendine özgü özellikleri olan bir mesleki yükümlülüktür ve bu özgüllüğünü hastanın aydınlatılmasının, cerrahi tıbbi müdahalelerde hastanın onamının bir koşulu olması dolayısıyla kazanmaktadır. Hekimin hastanın üzerinde uyguladığı ameliyat ve diğer cerrahi girişimsel müdahalelerde, hastanın yeterli düzeyde aydınlatılması suretiyle elde edilen onamın, bu tıbbi uygulamaların hukuka aykırılığını ortadan kaldırdığı ve hekim ile hasta arasındaki ilişkide hastanın aydınlatılmasının cerrahi branşlar yönünden daha anlaşılır olması gerektiği oldukça açıktır.

Hasta hekim arasındaki ilişkide hekimin aydınlatma yükümlülüğü; a) hasta hekim arasındaki güven ilişkisini temin etmek, b) bunu tedavi sırasında güçlendirmek, c) hastanın önerilen cerrahi tedavinin muhtemel yan etkileri açısından tedaviyi kabul veya red kararını verebilmesi için gerekli altyapıyı oluşturacak bilgileri anlaşılabilir bir dille ona iletmek gibi bazı temel amaçlara hizmet etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ozanoğlu HS, Hekimlerin hastalarını aydınlatma yükümlülüğü, AÜHF Dergisi, 52;3,2003:55-77.
2. Şenocak, Zarife, Küçüğün Tıbbi Müdahaleye Rızası, AÜHF. Dergisi 50;4, 2001,66

3. Hekimlik Meslek Etiği Kuralları. Yayın Tarihi: 01.02.1999. Erişim Tarihi: 23.06.2011. http://www.ttb.org.tr/mevzuat/index.php?option=com_content&task=view&id=65&Itemid=31
4. Erman B. Ceza Hukukunda Tıbbi Müdahalelerin Hukuka Uygunluğu. Ankara: Seçkin Yayıncılık, 2003: 101-103.
5. Tümer AR, Karacaoğlu E, Akçan R. Cerrahide aydınlatılmış onam ile ilgili sorunlar ve çözüm önerileri. Ulusal Cerrahi Dergisi 2011; 27(4): 191-197
6. Özcan FI. Tıbbi müdahalede aydınlatılmış onam. Marmara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Hukuk Anabilim Dalı Özel Hukuk Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi İstanbul, 2008.
7. Hakeri H. Tıp Hukuku. 1.baskı Ankara: Seçkin Yayıncılık, 2007: 93-185.
8. Makay Ö, Samancılar Ö, Terek CM. et al. İlk yıl asistanı aydınlatılmış onam alabilir mi? Ege Tıp Dergisi 2007; 46(3): 123-127.
9. Teksas Statutes; Civil and Remedies Code; Title 4. Liability in Tort; Chapter 74. Medical Liability; Subchapter C. İnformed Consent. Erişim Tarihi: 23.06.2011. http:// www.statutes.legis.state.tx.us/
10. Aynacı Y. Hekimlerde Defansif (Çekinik) Tıp Uygulamalarının Araştırılması. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Konya, 2008.

Tıbbi Müdahalede Malpraktis, Komplikasyon ve Kusur Kavramları

Ahmet SEREL, Güneş SEREL

111 Bölüm

Malpraktis, Latince "Male" ve "Prakxis" kelimelerinden türemiş olup, "kötü, hatalı uygulama" anlamındadır. Uygulamada; bir meslek mensubunun, mesleğini uyguladığı esnada ortaya çıkan hatalı, kusurlu hareketleri olarak kullanılır. "Tıbbi Malpraktis" kavramı ise; tıp mesleği mensuplarının aynı şekildeki hareketleri sonucu ortaya çıkar. Dünya Tabipler Birliği, Malpraktisi; "Hekimin tedavi sırasında standart güncel uygulamayı yapmaması, beceri eksikliği veya hastaya tedavi vermemesi ile oluşan zarar" şeklinde tanımlamaktadır. Tıbbi uygulama hataları, "Hizmetleri sunan hekim, hemşire ve ilgili yasaya göre hastaya müdahale yetkisi bulunan fizyoterapist, psikolog veya diyetisyen gibi sağlık personelinin, öneri ve/veya uygulamaları sonucu, hastalığın normal seyrinin dışına çıkarak, iyileşmesinin gecikmesinden, hastanın ölümüne kadar geniş bir yelpazedeki şartların" tamamını içermektedir.(1)

TTB Etik İlkeleri Madde 13'de Tıbbi malpraktis ya da tıbbi hata; **"Bilgisizlik, deneyimsizlik ya da ilgisizlik nedeni ile bir hastanın zarar görmesi; hekimliğin kötü uygulaması"** olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım yasadaki "tedbirsizlik, dikkatsizlik, meslek ve sanatta acemilik" kavramlarıyla örtüşmektedir. Tıbbi malpraktis, nadiren tek bir nedene bağlı olarak meydana gelebilmektedir. Genellikle insan faktörü (bilgisizlik, zihinsel muhakeme hataları, dikkatsizlik gibi), çevresel faktörler ve tıbbi cihazlar gibi hata oluşması riskini arttıran çeşitli faktörler mevcuttur (2-3).

SÖZLEŞMEDEN DOĞAN SORUMLULUK

Tıp mesleği mensubunun hastaya nasıl davranması gerektiği, bu konuda kendisinden ne beklendiği, neleri yapması, neleri yapmaması gerektiği; ulusal ve uluslararası etik ve deontolojik kurallar, sözleşmeler, bildirgeler, yasalar, yönetmelikler gibi yazılı metinler yanında; genel ahlak kuralları, örfler, adetler ve ananeler gibi yazılı olmayan kurallar ile de belirlenmiştir (4-5). Ancak bu konuda önemli belirleyicilerden biri; tıp mesleği mensubu ile hasta arasındaki varsayımsal sözleşmedir. Hasta, hekimin kar-

şısına geçip anamnez vermeye, hekim de bu anamnezi dinlemeye başladığından itibaren aralarında bir sözleşme imzalandığı varsayılır. Bu sözleşme, vekâlet sözleşmesi tarzında olup, hekim bu sözleşme ile sonucun iyi olacağını taahhüt etmez. Bir başka söyleyiş ile; hastanın iyi olacağı, yakındığı dertlerinden kesinlikle kurtulacağı garantisini vermiş olmaz. Ancak bu sözleşme ile hekim; hastasının sağlığını korumak veya düzeltmek için elinden geleni yapacağına, ona özen, içten bağlılık ve sadakat göstereceğine, tüm bilgi ve becerisini onun yararına kullanacağına, sırlarını saklayacağına, kayıtlarını düzgün olarak tutacağına ve tedavisini sürdüreceğine dair garanti vermiş olur (6-10).

TIBBİ MÜDAHALE

Hekimin yaptığı tıbbi müdahale ve girişimleri hukuka uygun hale getiren iki unsur vardır. Bunlardan birincisi; Hekimin tıp sanatını uygulama hak ve yetkisine sahip olması, ikincisi ise; Hastanın muayene için onamının, yapılacak her türlü diğer uygulama ve girişim için ise aydınlatılmış onamının bulunmasıdır (11-12).

KOMPLİKASYON VE KABUL EDİLEBİLİR RİSK KAVRAMLARI

Sağlık mesleği, belki de en riskli mesleklerden biri olup, sağlık mesleği mensubunun "kusur" olarak kabul edilebilecek bir hareketi olmasa bile en hafifinden en ağırına kadar her türlü zararlı sonuç ortaya çıkabilir. Bu şekilde ortaya çıkan ve tıbbi uygulamada "komplikasyon" adı verilen istenmeyen durumlar, hukuk açısından da makul karşılanarak "kabul edilebilir risk" olarak nitelendirilmekte ve tıbbi malpraktis olarak kabul edilmemektedir. Hekimler ve diğer sağlık personeli çalışmalarını, izin verilen risk kavramı çerçevesinde yerine getirirler. Her tıbbi müdahalenin normal sapmaları ve riskleri vardır. İzin verilen risk olarak ifade edilen, tıbbın kabul ettiği normal risk ve sapmalar çerçevesindeki hareketleri dolayısıyla belirli sonuçlar meydana gelse bile hekime sorumluluk yükletilmemektedir. **Komplikasyon**: Tıbbi terminolojide sıkça kullandığımız komplikasyon; "Bir hastalığın seyri esnasında oluşan ikinci bir hastalık, mevcut hastalığa eklenen diğer bir hastalık veya bozukluktur". Komplikasyonun yasal uygulamadaki karşılığı bazı yazarlara göre "İzin verilen risk" olarak yorumlanmıştır. Bu tanıma göre; hekimin tıbbın kabul ettiği normal risk ve sapmalar çerçevesinde davranarak gerekli dikkat ve özeni göstermesine rağmen ortaya çıkan istenmeyen sonuçlardan yasal olarak sorumlu olmayacağı belirtilmektedir. Komplikasyon; bir yüksek yargı kararında "**doğru yapılan işin istenmeyen sonucu**" olarak tarif edilmiştir. Ancak burada önemli bir nokta vardır. Hasta yapılacak olan tedavi ve/veya girişimler konusunda aydınlatılırken, ortaya çıkabilecek komplikasyonlar açısından da bilgilendirilmelidir. Aksi halde aydınlatma yükümlülüğünün yerine getirilmemesinden ötürü bir sorumluluk ortaya çıkabilir (13).

Hukuki anlamda komplikasyon, tıp bilimi ve mesleğinin verilerine uygun davranılmasına ve ortaya çıkmaması için gereken önlemler alınmasına karşın, tıbben benzer

girişimlerde meydana gelme ihtimali kabul edilen, ancak kişinin sağlığı bakımından tıbbi girişimin gerekli görülmesi nedeniyle göze alınan risklerdir. Açıklayıcı olması bakımından diğer bir tanım daha verilirse; tıbbi uygulamanın tıp bilimi standartlarına uygun olmasına karşın, ortaya çıkabileceği ilgili çevrelerce kabul edilmiş olan veya her türlü tedbirin alınmasına rağmen ortaya çıkmasından kaçınılamayan zararlar olarak da tanımlanmaktadır. Komplikasyon kavramının içerisine; 1- Hasta için hiç öngörülemeyen durumlar, 2- Öngörülebilir fakat önlemi olmayan durumlar, 3- Öngörülebilir ve göze alınmış durumlar, 4- Öngörülebilir ve önlemi alınmış durumlar girmektedir (14).

Hukuk düzeni hiç kimseyi öngörülemeyen neticelerden sorumlu tutmamaktadır. Dolayısıyla öngörülemeyen bu neticelerin de kaza veya tesadüf olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Kaza veya tesdüfi neticeler ise davranışla olan nedensellik bağını kestiğinden ceza ve sorumluluk hukukunun konusu oluşturmaz. Öyleyse, komplikasyon anlamında burada üzerinde durulması gereken husus, tıp bilimince öngörülebilen, ancak önlenmesi mümkün olmayan risklerin varlığıdır. Kısaca komplikasyon, önlem alınmasına karşın benzeri tıbbi girişimlerde meydana gelmesi olası görülen risklerdir.

KOMPLİKASYON-TIBBİ KUSUR AYIRIMI

Hekim kusuruyla komplikasyonu birbirinden ayıran husus, tıbbi standartlara uygun davranılmasına karşın meydana gelme ihtimali olan riskleri komplikasyon olarak kabul etmek gerekirken, özen yükümlülüğüne aykırılık (ilgisizlik, bilgi ve beceri eksikliği gibi) sonucunda ortaya çıkan zararlı neticeler de kusur kavramı içindedir.

Önlem alınmayan komplikasyonlar: Komplikasyonun ortaya çıkmaması için gereken önlemlerin alınmamış olması kusur olarak nitelendirilir ve istenmeyen netice komplikasyon olarak kabul edilmez. Örneğin cerrahi işlem esnasında asepsi ve antisepsi kurallarına uyulmadan veya uygun tedavisi yapılmadan hastada sepsise kadar gidebilen enfeksiyonun ortaya çıkması bir tıbbi kusur olup, komplikasyon değildir. Ancak ilaçla uygun tedavisine başlandığı halde bazı yan etkilerin ortaya çıkması öngörülebiliyorsa ve buna karşı tedbir alma imkanı yoksa buna kusur atfedilemez.

Fark edilemeyen komplikasyonlar: Komplikasyonun ortaya çıktığının farkedildiği bir durumda önlem alınması imkanı olduğu halde, bunun farkedilmeyip önlemsiz kalınmasına neden olmak da komplikasyon değildir. Örneğin katarakt ameliyatı sonrasında göz içi basıncının yükselmesi bir komplikasyondur ancak hekim düzenli olarak bu basınç takibini yapmazsa ve ortaya bir zarar çıkarsa bu komplikasyon değildir.

İyi yönetilmeyen komplikasyonlar: Komplikasyonun hastaya en az zararla ortadan kaldırılması için gerekenlerin yapılmasının gerektiği süreçtir. Ortaya çıkan komplikasyonun tedavisinde kusur varsa bu durum söz konusu olacaktır.

Komplikasyonlar çoğunlukla ilaçların yan etkilerine veya cerrahi girişimlere bağlı olarak görülmektedir. İlaç kullanımına bağlı komplikasyonlar da, hekimin uygun ilacı vermemesi veya kullanımla ilgili önemli yan etkileri hakkında bilgilendirme yapılmaması, hekim kusuruna neden olacaktır. İlaçların yan etkilerine karşın, elde edilecek tıbbi yararın daha fazla olması durumunda, hastanın bu konuda bilgilendirilmesi, kusurun meydana gelmesini engelleyecektir. Cerrahi girişmler ise komplikasyonların en yoğun görüldüğü tıbbi müdahalelerdir. Özellikle büyük cerrahi girişimlerde, sinir ve damar yaralanmasıyla karşılaşılabilmektedir. Bununla birlikte komplikasyonların belirli bir istatisksel orana ulaşması durumunda bunların komplikasyon olarak nitelendirilmesi zorlaşmaktadır. İstenmeyen her zararlı sonuç komplikasyon olarak değerlendirilemeyeceğinden dolayı, öncellikle bu tıbbi girişimde hekimin tıp biliminin kurallarına uygun olarak davranıp davranmadığının tespiti gerekmektedir. Tıbbi kusurun bulunup bulunmadığını ise ilgili uzmanlık dalındaki kişilerin değerlendirmesi gerekmektedir. Önlenemez nedenlere bağlı ortaya çıkan riskler hekimin sorumluluğuna yol açmaz. Ancak bu riskin ortaya çıkmaması için hekimin gerekli tedbirleri almış olması da hukuken beklenir.

Yapılan araştırmalarda tıbbi müdahalelerin uzman merkezlerde ve tecrübeli ekiplerce yapılması durumunda komplikasyon oranlarının azaldığı tespit edilmiştir (15). Yine mesai dışı saatlerde veya uygunsuz ortamlardaki cerrahi girişimlerde, riskin arttığı kanısı belirtilmektedir (16). Özetle komplikasyon oranlarıyla, hekimin bilgi ve tecrübesi, tecrübeli sağlık personeli ve donanımlı tıbbi merkez arasında ters orantı vardır. Ayrıca doktrinde cerrah dallarda ilgili komplikasyonun hangi oranlarda görüldüğü literatürde belli olduğundan, bir hekimin bu oranlardan daha fazla komplikasyon oranına sahip olması hekim kusuru olarak değerlendirilmektedir (13). Komplikasyon dolayısıyla sorumsuzluğun ortaya çıkmaması için öngörülebilen bir komplikasyonun meydana gelmemesi ve gelmesi durumunda da olumsuz neticeyi önlemek amacıyla hekimin gerekli tedbirleri almış olması gerekmektedir.

Komplikasyon olarak ortaya çıkan netice bazen hekim kusuru nedeniyle de ortaya çıkmış olabilir. Örneğin sirkumsizyon yaparken tekniğine uygun davranmayarak glansın kesilmesi neticesi ortaya çıkabilecek olumsuzluklar, komplikasyon olarak değil, kusur olarak değerlendirilmelidir. Yapılacak tıbbi müdahalenin öngörülebilir riskleri konusunda hastanın bilgilendirilmemiş olması da tıbbi kusur olarak değerlendirilmektedir. Yargıtay'ın verdiği bir kararda, penisilin enjeksiyonu sonrası ortaya çıkan zarar hakkında hastanın bilgilendirilmemiş olmasını kusur olarak nitelendirmiştir (16). Yine diğer bir kararında, daha önce geçirdiği ameliyat nedeniyle, karında oluşan ameliyat izlerinin, sonradan yapılması planlanan karın gerdirme ameliyatının iyileşmesine olumsuz etkileri olabileceği hususunda hastanın bilgilendirilmesi gerektiğini ifade etmiştir (17).

KAYNAKLAR

1. Savaş H. Sağlık Çalışanlarının ve Sağlık Kurumlarının Tıbbi Müdahaleden Doğan Sorumlulukları. 1. Baskı. Ankara: Seçkin Yayıncılık; 2007. Sayfa:506-15.

2. Ersöz K. Tıbbi müdahale kavramı ve tıbbi müdahalenin hukuka uygunluğunun şartları. Terazi Hukuk Dergisi 2010;45:105-22.
3. Erman B. Ceza Hukukunda Tıbbi Müdahalelerin Hukuka Uygunluğu. 1. Baskı. Ankara: Seçkin Yayıncılık; 2003. Sayfa:80-95.
4. Kıcalıoğlu M. Yargı kararları ışığında doktorun (hekimin) tıbbi müdahaleden doğan hukuki sorumluluğu. Terazi Hukuk Dergisi 2006;1(4): 16-29.
5. Hakeri H. Tıp Hukuku. 1. Baskı. Ankara: Seçkin Yayıncılık; 2007. Sayfa:32-51.
6. Üçışık F. Sağlık Hukuku. 2. Baskı. İstanbul: Ötüken Neşriyat; 2010. Sayfa:22-4.
7. Aşçıoğlu Ç. Tıbbi Yardım ve El Atmalardan Doğan Sorumluluklar. 1. Baskı. Ankara Tekışık Ofset; 1993. p.24-46.
8. Çobanoğlu N. Kuramsal ve Uygulamalı Tıp Etiği. 1. Baskı. Ankara: Eflatun Yayınevi; 2009. Sayfa:17-20, 266.
8. Hancı İH. Hekimin Yasal Sorumlulukları (Tıbbi Hukuk). 1. Baskı. İzmir: Egem Tıbbi Yayıncılık; 1995. Sayfa:95-105.
9. Hakeri H. Tıbbi Müdahalenin hukuka uygunluğunun koşulları ve hekimin yükümlülükleri. Ünver Y, editör. Tıbbi Uygulama Hataları Komplikasyon ve Sağlık Mensuplarının Sorumluluğu. 1. Baskı. İstanbul: Yeditepe Üniversitesi Yayınları; 2008. Sayfa:23-34.
10. Hancı İH. Malpraktis Tıbbi Girişimler Nedeniyle Hekimin Ceza Ve Tazminat Sorumluluğu. 2. Baskı. Ankara: Seçkin Yayıncılık; 2005. Sayfa:72-82.
11. Oğuzman K. Tıpta hastanın muvafakatının alınmasının hukuki yönü. Turkish Journal of Forensic Medicine 1989;5(1-2):81-4.
12. Teke HY, Alkan HA, Başbulut AZ, Cantürk G, "Tıbbi uygulama hataları ile ilgili kanuni düzenlemelere hekimlerin bakışı ve bilgilenme düzeyi: anket çalışması", Türkiye Klinikleri Adli Tıp Dergisi, 4: 61-67 (2007).
13. Gökcan HT. Tıbbi Müdahaleden Doğan Hukuki ve Cezai sorumluluk. 2. Baskı. Ankara: Seçkin Yayıncılık; 2014. Sayfa:276-83.
14. Yaycı N. Komplikasyon ve Malpraktis Ayrımı. Uluslararası 1.Sağlık Hukuku Sempozyumu, Kadir Has Üniversitesi Hukuk Fakültesi, 24-25 Nisan 2008, İstanbul.
15. Özbaba N. Hipospadias Cerrahisinin Komplikasyonları. Tıpta Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1989.
16. Yargıtay 13. Hukuk Dairesi, 28.04.2009, 2008/15195-2009/5671.
17. Yargıtay 13. Hukuk Dairesi, 21.05.2012, 2011/11359-2012/12808.

Laparoskopik Cerrahide Yeni Görüntüleme Sistemleri (4K, 3D, NBI, PDD, IMAGE 1S) ve Yeni Robotik Sistemler

Atınç TOZSİN, Hakan AKDERE, Ali Serdar GÖZEN

112 Bölüm

Laparoskopi, günümüzde bircok ablatif ve rekonstrüktif ürolojik prosedürde standart yaklaşım olarak kabul görmektedir. Laparoskopi, açık cerrahiye kıyasla intraoperatif kan kaybının, postoperatif agrı kesici gereksiniminin ve hospitalizasyon süresinin kısa olması yanı sıra daha iyi kozmetik sonuçlar sunabilmesi gibi avantajlar sahiptir. Buna karşın laparoskopik cerrahinin öğrenme eğrisi, açık cerrahiye göre daha uzun olarak bildirilmektedir. Ayrıca laparoskopistler diger yaklaşımlara göre ergonomik olarak daha zor koşullarda calışmak zorundadırlar.

Laparoskopik cerrahlar için en büyük zorluklardan biri, gerçek hayattaki üç boyutlu (3D) stereoskopik görüşün ekran üzerinde sanal iki boyutlu (2D) görüşe indirgenmesi ve derinlik algısının kaybolması sonucu el-göz koordinasyonunun zorluğu olmuştur. Ameliyat sırasında stereoskopik görüş ve uzaysal algılama her türlü manuel islemi gerçekleştirmek için çok önemlidir. Bu nedenle, özellikle laparoskopik cerrahide operasyon alanının renk ve çözünürlük olarak gerçeğe en yakın şekilde görüntülenmesi büyük önem taşımaktadır. Cerrahi alanın görüntülenme kalitesinin iyileştirilmesi ile cerrahi sonuçlar arasında da sıkı bir ilişki bulunmaktadır.Bu şekilde anatomik yapılar net olarak ve tüm ayrıntıları ile görüldüğünde diseksiyon kalitesi de artacaktır. Ayrıca, vasküler yapıların daha iyi görüntülenmesi ve yağ dokularının daha iyi tanımlanması ile, intraoperatif kanama kontrolü daha iyi yapılabilecek ve kan kaybı belirgin şekilde azaltılabilecektir. Böylelikle ameliyat süresi kısaltılabilir, bu da hasta ve cerrah için ameliyat sırasındaki stresin ve potansiyel olarak intraoperatif komplikasyon oranının azalması ile sonuçlanabilecektir.

Laparoskopik cerrahinin hızla gelişmesi ve medikal ekipman endüstrisinin bu konuya eğilmesi ile görüntülemeyle ilgili eksiklikler, son yıllarda hızla giderilmeye başladı. Yeni görüntüleme teknolojilerinin gelişimi, laparoskopik cerrahinin daha hızlı ve daha güvenli hale gelmesini sağladı. Son zamanlarda 3D, yüksek çözünürlüklü (HD) stereovizyon, yüksek çözünürlüklü 4K/8K iki boyutlu 2D monitörler yanında yeni dijital optik görüntüleme sistemleri (NBI, Rubina) laparoskopik cerrahların kullanımına sunul-

du. Günümüzde HD görüntüleme sistemleri artık laparoskopik cerrahide rutin olarak kullanılırken, diğer teknolojiler daha yüksek volümlü merkezlerde kullanımdadır.

3D

3 boyutlu laparoskopik cerrahinin klinik uygulaması 1980'lerin başında başladı. O zamandan beri laparoskopi, geleneksel açık cerrahiye göre cerrahi ve klinik faydaları nedeniyle dünya çapında birçok merkez için ilk tercih edilen bir yöntem haline gelmeye başladı. Fakat laparoskopik cerrahiyi öğrenmek, konvansiyonel yönteme göre daha zor oldu, çünkü 3 boyutlu bir dünyada 2 boyutlu bir görüntü altında çalışmaya başlamak şimdiye kadar hiç kullanılmamış psiko-motor yeteneklerin kullanılmasını gerektirdi. Derinlik algı ve uzaysal oryantasyon kaybı yaşayan cerrahlar, daha yüksek görsel ve bilişsel yük ile karşı karşıya kaldı. Bu zorlukların üstesinden gelmek amacıyla 2D görüntülemeye alternatif olarak 3D görüntüleme sistemleri geliştirilmeye başlandı. 3D teknolojisi 1990'ların başında tanıtılmasına rağmen, başlangıçta teknolojik sınırlamalar (düşük görüntü kalitesi), yan etkiler (bulantı, baş ağrısı, göz yorgunluğu ve halsizlik) ve rahatsız edici büyük kask tipi gözlüklerin kullanımı ve standard 2D ekipmana kıyasla yüksek maliyeti nedeni ile klinik olarak standart kullanıma sahip olmadı. 3D teknolojisinde meydana gelen hızlı gelişmeler başlangıçtaki sorunları çözmeye başladı. Böylelikle hafif, rahat, gelişmiş görüş kalitesine sahip polarize ışık lensleri ve mide bulantısı veya baş dönmesine neden olmayan küçük ve hafif gözlükler nedeni ile daha yüksek derinlik algısı kazanıldı. Görüntü kalitesi ve çözünürlüğün artması ile anatomik yapıların daha detaylı tanımı, geleneksel laparoskopik enstrümanların kullanılması ile daha kolay manipülasyon, 2D ile ilişkili hataların azalması nedeniyle daha az ameliyat içi komplikasyon ve cerrahi performansın artması (ameliyat süresinin kısalması, güvenli-titiz ve hassas diseksiyon), öğrenme eğrisinde azalmaya ve acemi cerrahlar için becerilerin geliştirilmesinde avantaja neden oldu.

Derinlik algısı, nesnelerin mesafesini ve farklı mesafelerdeki uzamsal ilişkisini yargılamak için doğuştan gelen görsel bir yetenektir. Beyin, nesnelerin mesafesini, derinliğini ve üç boyutlu şeklini anlamak adına monooküler ve binoküler ipuçları kullanır. İki göz arası interpupiller mesafenin (6 cm) bir sonucu olarak her göz aynı objeyi birbirinden farklı açıda görmektedir, buna retina eşitsizliği denilmiştir. Beyine gelen 2 farklı görüntü tek bir 3D görüntüde birleştirilir, bu olaya stereosis denir ve derinlik algısı oluşturulur. Stereoskopi, bir kişinin her iki gözüne iki ayrı görüntü sunarak görüntüdeki derinlik algısını oluşturma ve geliştirme tekniğine verilen isimdir. Günümüzde kullanılan 3D laparoskoplar bu ilkeye dayanılarak hazırlanmıştır. Çift kanallı bir optik yardımı ile iki ayrı video kameraya bağlanan bu sistem ile kişiye iki farklı görüntü sunulur, kişi 3D polarize gözlük taktığında bu iki görüntü tek bir görüntü olarak birleştirilir ve bu, görüntüye derinlik algısı verir.

2015 yılında yapılan bir derlemede 3'ü klinik 28'i simülasyon olmak üzere toplam 31 makale incelenmiştir. Tıp öğrencilerinden tecrübeli cerrahlara kadar heterojen bir grup içeren bu randomize kontrollü ça-

lışmalar performans süresi, hassasiyet/hata oranı, yan etkiler ve bilişsel iş yükü üzerindeki etkisine göre 4 gruba ayrılmış ve 3D ile 2D laparoskopi deneyimleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaların %71'inde (22 çalışma) performans süresinin 3D sistemleri kullanıldığında önemli ölçüde azaldığı belirtilmiş, %29'unda (9 çalışma) ise anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Fakat bakıldığında hiçbir çalışmada 2D ile daha kısa performans süresi alınamamıştır. Hata oranı ve hassasiyeti üzerindeki etkilerini karşılaştıran 19 çalışmanın %63'ünde (12 çalışma) 3D ile hata oranları daha düşük bulunmuş, 5 çalışmada aralarında istatiksel anlamlı bir fark olmadığı gösterilirken 2 çalışmada 3D ile daha iyi performans not edilmiştir. 18 çalışmada, deneye katılan bireylerde 3D kullanımı esnasında veya sonrasında yan etki profili incelenmiş, 9 çalışmada yan etki (rahatsızlık, baş dönmesi, göz yorgunluğu, mide bulantısı) bildirilirken diğer 9 çalışmada görülmemiştir. Bilişsel iş yükünü karşılaştırmak adına 2 çalışma anket kullanmış, 8 çalışma ise öznel değerlendirmede bulunmuştur. Anket çalışmalarından 1'i 3D ile iş yükünün önemli ölçüde azaldığını bildirirken, öznel değerlendirme yapılan 5 çalışma bu sonuçları destekler nitelikte cevaplandırılmıştır. 2018 yılında yapılan başka bir meta-analizde farklı ürolojik prosedürlerde 3D ve 2D laparoskopik sistemlerin etkinliğini, güvenliğini ve genel klinik sonuçlarını karşılaştırmıştır. Toplamda 2D ile opere edilen 548 hasta ve 3D ile opere edilen 449 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve yapılan cerrahiye göre ana olarak 3 gruba ayrılmıştır; parsiyel nefrektomi, pyeloplasti ve radikal prostatektomi. Parsiyel nefrektomi grubunda operasyon zamanı, peroperatif kan kaybı, diseksiyon süresi ve sütürizasyon zamanı arasında istatiksel anlamlı bir fark bulunamazken sıcak iskemi süresi, 2D grubu ile karşılaştırıldığında 3D grubundan daha kısa olarak kaydedilmiştir. Pyeloplasti grubunda ise tahmini kan kaybı ve operasyon süresi karşılaştırılmış fakat anlamlı fark bulunamamıştır. Radikal prostatektomi grubunda ise operasyon süresi ve peroperatif kan kaybında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar ortaya konulmuştur. Ayrıca postoperatif 3.ay kontinansa bakıldığında 3D laparoskopik radikal prostatektomi yapılan hastaların, 2D laparoskopi ile opere olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek kontinansa sahip olduğu bulunmuştur. Üretrovezikal anastomozlar ve pozitif cerrahi sınırlar açısından anlamlı bir fark görülememiştir.

3 boyutlu laparoskopi ile konvansiyonel laparoskopik enstrümanların kullanılması, hali hazırda 2D ile laparoskopik cerrahi uygulayan cerrahlarda ek bir eğitime gerek kalmadan rahatlıkla kullanılabilmesini sağlamıştır. Bunun yanı sıra laparoskopiye yeni başlayan ve acemi cerrahlar için öğrenme eğrisini kısalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. 2D laparoskopiye göre görüntü kalitesinin artması ve derinlik algısının daha net bir çizgi ile ortaya konması hem cerrah konforunda artma hem de hasta morbiditesinde azalma ile sonuçlanacaktır. Günümüzde kullanılmakta olan robotik cerrahi sistemleri 3D görüş sağlamakla birlikte yoğun maliyeti nedeni ile düşük volümlü merkezlerde kullanılamamaktadır. 3D laparoskopinin robotik sistemlere göre maliyetinin düşük olması, standart bir klinik ortamında uygulanabilirliğini kolaylaştırabilir.

4K/UHD

4K veya ultra yüksek çözünürlük (UHD), 3840 piksel yatay çözünürlüğe ve 2160 piksel dikey çözünürlüğe sahip bir görüntüyü ifade eder. HD çözünürlüğün dört katı olan 4K teknolojisi televizyon ve sinemada yaygınlaştıktan sonra artık tıbbi görüntüleme yöntemleri arasında yerini almış bulunmaktadır. Standard HD monitörlerden daha büyük olan 55" monitörde (140cm) 4K teknolojisi, daha çok ayrıntı, daha geniş renk yelpazesinde görüntü seçeneği ve daha fazla derinlik algısı sağlamaktadır. Bu özellikleri ile 3 boyut olmadan derinlik algısını arttırabileceği, operasyon alanında daha net görüntü sağlaması nedeni ile anatomik yapıların daha kolay tanınabileceği, intraoperatif komplikasyonların azaltılabileceği ve kompleks prosedürlerde laparoskopik performansın gelişmesine öncülük edebileceği düşünülmektedir.

2020 yılında yayınlanan bir makalede 2017 ve 2018 yıllarında laparoskopik kolorektal cerrahi uygulanan toplam 191 hasta (HD (n=94) ve UHD/4K (n=97)) karşılaştırılmıştır. Komplikasyon, kaçak, yeniden başvuru ve mortalite oranları karşılaştırıldığında her iki görüntüleme sistemi arasında istatiksel anlamlı bir fark bulunamaz iken, UHD/4K grubunda ortalama operasyon zamanı daha kısa ve beklenen kan kaybı daha az olarak gözlenmiş ve istatiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. 2018 yılında yapılan bir çalışmada 24 acemi cerrahtan simülasyon ortamında peg transferi ve intrakorporal sütür atma görevleri yapılması istenmiştir. Katılımcılar 2D,3D ve 4K olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve bu görüntüleme yöntemleri görevin tamamlanma zamanı, görevde yapılan hata sayıları ve yeterliliğe ulaşana kadar geçen tekrar sayıları üzerinden karşılaştırılmıştır. Performans zamanlarına bakıldığında 3D grup peg transferini en az süre ile tamamlarken, intrakorporal sütür atma görevini en kısa sürede tamamlayan 4K grubundaki katılımcılar olmuştur. Görev yeterliliğine ulaşılana kadar yapılan tekrar sayıları kıyaslandığında peg transfer görevinde 3 grup arasında anlamlı bir fark bulunamamış olup intrakorporal sütür atma görevinde 2D grubunda her iki gruba göre anlamlı derecede yüksek tekrar sayısı kaydedilmiştir. Hata sayıları karşılaştırıldığında ise intrakorporal sütür atma görevinde 3D ve 4K grupları arasında anlamlı fark bulunamazken, peg transfer görevinde 3D grupta hata oranı 4K'ya göre yüksek bulunmuştur. Yan etki profillerine bakıldığında ise katılımcılar 3D grubunda göz yorgunluğu, bulanık görme ve odaklanmada zorluk yaşadıklarını belirtmiştir. Katılımcılara derinlik algısı ve el-göz koordinasyonunu sağlamada hangisinin daha kolay olduğu sorulduğunda ise en kolay yöntemin 3D olduğu, sonrasında ise 4K yöntemi olduğu kaydedilmiştir.

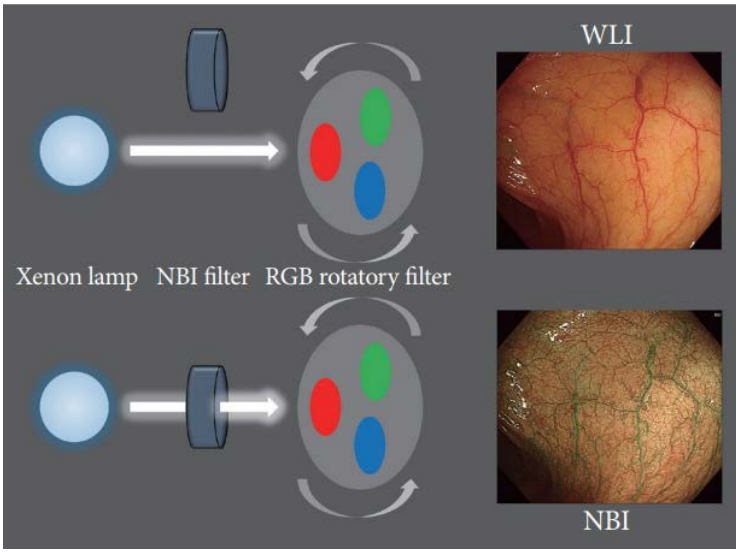
Ultra HD gücü olan bir 2D görüntü sistemi olmasına rağmen 4K sisteminin, görüntü kalitesinin çok daha iyi olması nedeniyle intraabdominal yapıların daha iyi tanımlanması ile peroperatif hataları azaltabileceği, cerrahın daha da minimal düzeyde invaziv olmasını sağladığı için daha düşük ameliyathane masraflarının yanında, ameliyat süresi ve peroperatif düşük anestezik ajan kullanımı sağlayacağı ve böylece hastaların maruz kaldığı stresin azalmasına yol açabileceği varsayılabilir.

DAR BANT GÖRÜNTÜLEME (NARROW BAND IMAGİNG)

Dar bant görüntüleme (NBI), beyaz ışığı 415 nm (mavi) ve 540 nm(yeşil) dalga boyu arasında sınırlamak için endoskopun veya laparoskopun ışık yolu üzerine iki adet filtre yerleştirilmesiyle elde edilen görüntüleme yöntemine verilen isimdir. İlk olarak 2001 yılında tanımlanmış olup, FDA (Food and Drug Administration) tarafından 2009 yılında laparoskopik olarak kullanım onayı almıştır. NBI, vücuda öncesinde herhangi bir ajan uygulanmasının gerekmemesi ve operasyon sırasında tek tuş ile görüntü modunu değiştirmeye izin veren kolay kullanımı nedeniyle en yaygın kullanılan optik görüntüleme tekniği olabilir. Bu dalga boyları aralığında, hemoglobin pik ışık absorpsiyonuna sahiptir. Bu nedenle kılcal damarlar gibi yüksek hemoglobin içeriğine sahip belirli histolojik yapılar koyu kahverengi ve yeşil temsil edilir ve normal mukozal yüzeyin pembe/beyaz arka planı ile zıt kontrastlanma oluşturur. Yüzeysel mukozal katmanlardaki kılcal damarlar 415 nm ışıkta ve kahverengi renkte gösterilirken, daha derin mukozal ve submukozal damarlar 540 nm ışıkla camgöbeği renginde görünür hale getirilir **(Resim 1)**.

Dar bant görüntüleme yaygın olarak laparoskoplara entegre edilmiş olmasına rağmen, ışık penetrasyon derinliği 1 mm'den azdır, bu da karaciğer ve böbrek gibi solid organların derinlerindeki lezyonları tanımlamayı zorlaştırabilir.

2018 yılında jinekolojik malignite nedeni ile minimal invaziv cerrahi uygulanan 94 kadın hastada yapılan prospektif bir çalışmada abdominal kavitede, peritonda beyaz ışık ve NBI kullanılarak metastaz taraması yapılmış, fakat her iki görüntüleme yöntemi yardımı ile alınan parçaların histopatolojik incelenmeleri sonucunda istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.



Resim 1. Dar bant görüntüleme (NBI)

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki NBI ve minimal invaziv cerrahide kullanımı ile ilgili daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

RUBINA

Storz profesyonel görüntü geliştirme sistemi (SPIES), mukozal yüzeyin görünümünü iyileştirerek farklı kontrast seçeneklerin görüntü oluşturmasına izin veren yeni bir tekniktir. SPIES, ışık spektrumunun ayrımını genişletmek için renk işleme ve değiştirme algoritmalarını kullanır. Clara, Chroma, Clara + Chroma, Spectra A ve Spectra gibi, görüntülenen mukoza görüntülerini değiştirmek için kullanılabilen birkaç farklı görsel dijital görüntüleme moduna sahiptir. Bu modlar arasında Clara, lokal parlaklık artırımı nedeniyle daha karanlık bölgelerin net bir şekilde görülebildiği homojen aydınlatma sağlarken Chroma, görüntülenen görüntü içindeki yapıları geliştirmek için görüntülerin kontrastını ve keskinliğini artırır. Spectra A ve Spectra B, farklı penetrasyon derinlikleriyle ilgili farklı dokular ve yapılar arasındaki kontrastı vurgular. Tüm bu 5 mod cerraha, spesifik klinik duruma göre en iyi seçeneği seçme imkanı sunar.

Yeni Robotik Sistemler

İlk robotik yardımlı cerrahi (RAS), 1986 yılında beyin lezyonundan biyopsi almak amacıyla UNIMATION PUMA 2000 programlanabilir endüstriyel robotik kol kullanılarak gerçekleştirildi. 2001 yılında ise ilk robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomiye öncülük edildi. 1986 yılından bu yana birçok RAS sistemi geliştirildi. İlk iki laparoskopik RAS sistemi Intuitive Surgical Inc. (Sunnyvale, CA, ABD) da Vinci ve Computer Motion Zeus olarak piyasaya sürüldü. Da Vinci RAS sistemi, 2000 yılında FDA onayını alan ilk sistemdi, Zeus sistemi ise ertesi yıl FDA onayını aldı.

Patent süresinin dolmasını bekleyen birçok laparoskopik RAS sistemi gelişmeye başladı **(Tablo 1)**. Son yıllarda yeni robotların FDA onayı alması ile sonuçlandı. FDA onayını ilk alanlardan biri TransEnterix (Morrisville, Kuzey Carolina) Senhence RAS sistemi oldu. CMR Surgical (Cambridge, UK) Versius RAS sistemi ise Conformitè Europëenne (CE) onayına sahiptir. Bu arada, Avatera Medical GmbH'nin (Jena, Almanya) Avatera RAS sistemi gibi bazı diğer sistemleri sadece CE sertifikası almıştır. Revo Surgical Solutions (Seul, Kore) tarafından REVO-I RAS sistemi gibi diğer robotlar diğer ülkelerde onay almıştır. Domuz modellerinde, kadavralarda ve klinik deneylerde testlerden geçen prototip aşamasındaki başka robotlar da vardır.

Da Vinci RAS sistemi, robotik kolları barındıran ayrı bir mekanizma ve cerrah için ayrı bir konsolu olan ve günümüzde birçok RAS sisteminin izlediği ortak bir formatı belirlemiştir **(Resim 2)**. Da Vinci RAS sistemindeki cerrahi konsol cerrahı oturtur, cerrah cerrahi prosedürü görselleştirmek için 3D stereoskopik ekrana yaslanır. Cerrahın, robotik kolları, aletleri ve endoskopu kontrol edebildiği iki el kumandası ve bir dizi ayak pedalı vardır. En son Intuitive Surgical, doğal orifis translüminal endoskopik cerrahi (NOTES) için tasarlanmış da Vinci SP RAS sistemini tanıtmıştır. Revo Surgical Solutions Revo-I robotu ve avateramedical'in

Tablo 1. RAS Sistemlerinin özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik/RAS sistemi	Avatera	Da Vinci	Hugo	Mirosurge	Revo-I	Senhence	SPORT	SPRINT	Versius
2D	A	A	A			B			
3D			C	C		C	C	C	C
3DS	B	B			B				
Endoskop kontrolü	D	D	O	O	D	E	O	O	D
Enstrüman ve kol kontrolü	F	F	G	F	F	H	F	F	J
Enstrüman feedback	L	K	O	L	L	L	O	L	L
Tremor önleme	O	(+)	O	(+)	(+)	(+)	O	O	O
Kavrama kolları	O	N	O	O	N	O	O	N	M
Kol değiştirme	O	N	O	O	N	O	(-)	O	M
Diatermi	N	N	N	O	N	O	O	O	M
Oturur veya ayakta	P	P	P	P	P	P	P	P	PR
Kol sayısı	4	4	4	3	4	4	1	1	5
Özgürlük derecesi (DOF)	6	7	O	7	7	7	O	6	7
Trokar	5mm	8mm	O	O	8mm	3/5mm	S 25mm	S 30mm	5mm
Araba tipi	Tek	Tek	Birbirinden ayrı	Masaya monte	Tek	Birbirinden ayrı	Tek	Tek	Birbirinden ayrı
Tekrar kullanılabilirlik	1	±10	O	O	20	∞	1	O	O

RAS = robot yardımlı cerrahi, 2D = iki boyutlu görüntü, 3D = üç boyutlu düz panel görüntü, 3DS = üç boyutlu stereoskopik görüntü, A = ikincil 2D düz panel görüntü, B = gelecek içerir, C = 3D polarize gözlük, D = ayak pedalı ya da el kontrolü, E = göz izleme, F = manipülatör, kıstırma veya kavrama hareketi yoluyla uç efektörleri taklit eder, G = manipülatör tetik operatör, H = geleneksel laparaskopik aletlere dayalı manipülatör, J = manipülatör bir oyun kumandasına benzer, K = görsel ipuçları kullanır, L = el kontrol cihazlarına ulaşan haptik geri bildirim, M = el kumandasındaki aksiller kontroller tarafından, N = ayak pedalı, O = bilgi yok, P = oturur, R = hem oturur hem ayakta, S = aletlerin ve endoskopun aynı trokardan geçirildiği tek portlu sistemleri ifade eder, (+) = özellik mevcut, (-) = özellik mevcut değil



Resim 2. Cerrahi konsollar. (A) da Vinci, (B) MiroSurge, (C) Revo-I, (D) Senhence, (E)Versius oturur pozisyon ve (F) ayakta.

Avatera RAS sistemi, da Vinci RAS sistemine benzer bir konfigürasyondadır. Bu sistemlerin her ikisinde de dört kollu tek bir hasta arabası, 3D stereoskopik ekran, el kontrolleri ve ayak pedalları bulunur. MiroSurge, Hugo, Senhence ve Versius RAS sistemlerinin tümü, daha önce bahsedilen sistemlerin 3D stereoskopik görüntüsünün aksine, çalışma alanının görselleştirilmesi için düz panel polarize 3D görüntüleme teknolojisini kullanır ve bu sistemlerin her biri tek bir robotik kol barındıran bireysel hasta arabalarına sahiptir. SPORT Cerrahi Sistemi ve SPRINT sistemleri, da Vinci SP sistemine benzer şekilde NOTES için RAS sistemleridir. Bu robotlar, düz panel polarize ekran kullandıklarından da Vinci SP sisteminden farklıdır. Tüm NOTES sistemleri, vücuda doğal bir orifis yoluyla giren tek bir robotik kol kullanır. Aletler, alete cerrahi prosedür için gereken el becerisini sağlayan diğer RAS sistemlerine kıyasla ek artikülasyonlu eklemlere sahiptir.

Görüntüleme ve görüntüleme teknolojisi, cerraha majör feedback sağlayan RAS sistemlerinde çok önemlidir. Tüm da Vinci varyantları, Revo-I ve Avatera dahil olmak üzere çalışma alanını görüntülemek için 3D stereoskopik görüşten yararlanır. RAS sistemlerinde, 3D stereoskopik görüş sistemi genellikle cerrahın yaslandığı kapalı bir konsola yerleştirilmiştir.

Ticari ve deneysel RAS sistemlerinde sıklıkla kullanılan diğer 3D vizyon türü, 3D polarize düz panel ekranlardır. Senhence ve Versius gibi 3D stereoskopik görüş kullanmayan çoğu sistem, 3D polarize düz panel görüş sistemlerini kullanır ve ekranlar genellikle HD çözünürlüktedir (1080p). Cerrahın çalışma alanının 3D görüntülemesinden yararlanabilmesi için, bir çift polarize gözlük kullanması gerekir.

Cerrah ve hasta arasındaki birincil ara yüz olarak, iyi tasarlanmış bir cerrah konsolu, RAS kullanan cerrahi prosedürler için kritik öneme sahiptir. Konsol kontrollerin

kullanımı kolay olmalı ve uç efektörlerin istem dışı hareketini önleyen yerleşik güvenlik mekanizmalarına sahip olmalıdır.

Geleneksel olarak laparoskopik cerrahi, cerrahın cerrahi prosedür boyunca hastanın yanında durmasını, iç ortamı bir monitörde görselleştirirken laparoskopik aletleri manipüle etmesini gerektirmektedir. RAS'ın kullanıma sunulmasıyla, cerrah ameliyathanedeki konsolda hastadan uzakta oturmaktadır, ancak bazı yeni RAS sistemleri, cerrahın ayakta durma seçeneğini yeniden sunmaktadır.

RAS sistemleri arasındaki ilk büyük tasarım farkı, cerrah için oturma veya ayakta durma pozisyonudur. Hem oturma hem de ayakta durma ameliyathanede avantaj ve dezavantajlar sunar. Çoğu RAS sistemi, ameliyatı yapan cerrah için oturulan bir konsol kullanır. Ancak Versius, cerrahın robot konsolunda hem ayakta durmasını hem de oturmasını sağlayabilir. Oturulan bir konsol, ayakta duran bir konsola göre birçok avantaja sahiptir. Oturulan konsollar, özellikle uzun prosedürler sırasında ameliyatı yapan cerraha daha az yorgunluk verir. Avatera, da Vinci ve SPORT sistemlerinde cerrahlar oturulan bir konsola sahiptir ve kollara bir kol pedi eklenmesiyle destek sağlanabilir, böyle bir destek Senhence'de sunulmamaktadır.

Cerrah için birincil giriş arayüzü olarak, el kontrolörleri cerraha, 3D ortamda uç efektörü manipüle etme avantajı sağlar. RAS sistem konsolları arasındaki önemli bir fark, el kumandalarının tasarımıdır. Da Vinci geliştirildiğinde, mevcut laparoskopik aletlerin kontrollerini taklit etmek yerine uç etkilerin hareketini taklit etmeye çalışan kontrollerle tasarlanmıştır. Parmaklar, el kumandalarının ilmeklerine yerleştirilir. Ellerin üç serbestlik derecesinde (DoF) hareketi, enstrümanın dönüşünü kontrol eder. Bu, son efektörün hareketini ve kavramasını taklit etme avantajına sahiptir ve geleneksel laparoskopik aletlerin kontrollerinden farklıdır. Diğer RAS sistemleri (Avatera, MiroSurge, SPORT) da Vinci'ye benzer el kontrol ara yüzleri kullanır. Senhence ise geleneksel laparoskopik enstrümantasyon kontrollerine benzeyen el kontrollerini kullanır.

Versius RAS sistemi gibi bazı yeni sistemler, VR oyun denetleyicilerine benzer kontrollere sahiptir. Kontroller, uç efektörlerin kavrama ve makas hareketlerini kontrol etmek için işaret parmağının yerleştirildiği ilmekli bir bölüme sahip bir el tutacağından oluşmaktadır. Tutacağın üstünde bir dizi düğme ve küçük joystick vardır. Joystickler cerrahın kamera konumunu, yakınlaştırma ve döndürme gibi işlevleri ayarlamasına olanak tanır. Düğmeler, robotik kolları kavramak, ayırmak ve diatermiyi başlatmak için kullanılır. Hugo RAS sistemi de bir el tutacağı kullanır; ancak, Versius'tan farklıdır, çünkü düğmeleri veya joystickleri yoktur ve bunun yerine kavrama/makaslama için bir tetikleyici kullanır.

Geleneksel laparoskopik cerrahide, cerrahın eli ile uç efektör arasında doğrudan fiziksel bir bağlantı vardır ve cerrahın son efektörü ve hastanın dokusuyla etkileşimini hissetmesini sağlamaktadır. RAS sistemlerinde bu doğrudan fiziksel bağlantı olmadan, cerrah ya tamamen görsel ipuçlarına dayanmalıdır ya da RAS sisteminin cerraha fiziksel geri bildirimi taklit edecek bir yöntem sağlaması gerekir. Taktil geribildirim,

kolların ve uç efektörlerin kuvvet ve dokunsal duyusunun faydasını sunmaktadır. Güç geribildirimi, uç efektörler tarafından uygulanan kuvvetin, cerrahın el manipülatörlerinde elleri ve parmakları üzerindeki bir kuvvete yansıtıldığı bir sistemdir. Taktil geribildirim cerraha, ameliyat ortamında aletler tarafından dokuya uygulanan kuvvet hakkında bir fikir verir.

Da Vinci RAS sisteminde taktil geribildirim bulunmazken, birçok yeni RAS sisteminde güç geribildirimi şeklinde dokunsal geribildirim bulunmaktadır. Da Vinci RAS sisteminde haptik geribildirim yokluğunda, cerrah uç efektörler tarafından dokuya uygulanan kuvveti tahmin etmek için görsel ipuçlarına güvenmelidir. Avatera, MiroSurge, Revo-I, Versius ve SPRINT'in tümü taktil geribildirime sahiptir. Senhence RAS sistemi, gerçekçi dokunsal algılama sağlayan taktil geribildirim içerir ve cerraha aletlerin dokuya uyguladığı kuvvetin hissini verebilir. Ek olarak, Senhence haptik geri bildirim sistemi, kavrayıcıların dokuyu kavradığı kuvvet ve kavrayıcıların doku üzerindeki çekişi hakkında 35 gram hassasiyetle bilgi iletebilir.

Robot yardımlı sistemde tremor önleme, RAS sisteminin cerrahtan alete iletilen istenmeyen doğal el hareketlerini ortadan kaldırmasına verilen isimdir. Da Vinci ve Senhence RAS sistemlerinde titreme, bir dereceye kadar engellenebilir.

Da Vinci'de, el manipülatörlerinin kontrolü, endoskop ve ayak pedalları arasında değiştirilebilir. Endoskop kontrolüne izin veren ayak pedalına basıldığında, el manipülatörü endoskopun konumunu kontrol etmeye yönlendirilir. Bir alet kolu cerrahın kontrolü altında olmadığında o pozisyonda kilitlenir. Debriyaj pedalı, el manipülatörlerini tüm aletlerden ayırarak cerrahın el manipülatörlerini yeniden konumlandırmasına olanak tanır. Koterizasyon gibi uç manipülatörlerin işlevlerini etkinleştirmek için diğer dört pedal yapılandırılabilir. Revo-I RAS sistemi, da Vinci'ye benzer bir ayak pedalı kontrol işlemine sahiptir. Diyatermi aktivasyonu, Hugo RAS sistemindeki ayak pedalları aracılığıyla kontrol edilir. Avatera, Hugo ve SPORT RAS sistemlerinde ayak pedalları bulunur, ancak Avatera RAS sistemi endoskopu kontrol etmek için ayak pedallarını kullanırken, bu sistemlerde mevcut olan tüm ayak pedalı işlevleri bilinmemektedir.

Hasta ara yüzü, cerrahi müdahaleyi gerçekleştirmek için RAS sisteminin hasta ile etkileşime girdiği araçtır. Bazı RAS sistemlerinde tek bir hasta arabası bulunurken, bazılarında her robotik kol için ayrı bir araba bulunur. Hasta arayüzü robotik sistemde mevcut olan kol sayısına, robotik kollar için hastaya giriş sağlayan trokar ve hastanın dokusu ile etkileşime giren uç efektörlere kadar uzanır.

Robot yardımlı sistemlerdeki hasta arabaları robotik kolları tutar **(Resim 3)**. RAS sistemlerindeki hasta arabaları, her bir alet kolu için ayrı araba veya tüm cihazı entegre eden tek bir araba olmak üzere iki tasarım stilinde gelir. Avatera, da Vinci, Revo-I, SPORT Surgical System ve SPRINT, tüm kollar için tek bir entegre araba kullanır. Bu arabalar, ameliyathane çevresinde ve ameliyathaneler arasında kolay taşıma için tekerlekler üzerine monte edilmiştir. Hasta arabası genellikle ameliyat masasının başına yerleştirilir. Tek bir entegre arabaya sahip çoğu sistem,



Resim 3. Hasta arabaları. (A) da Vinci, (B) da Vinci SP, (C) Senhence, (D) MiroSurge, (E) Versius, (F) Revo-I.

endoskopik kamera için merkezi kolu kullanırken diğer kollar uç efektör ataşmanlarını tutar. Hasta arabaları için diğer tasarım, her kol için ayrı arabalara sahip olmaktır. Hugo, MiroSurge, Senhence ve Versius, her bir kol için ayrı hasta arabaları kullanır. Entegre araba tasarımları gibi, bu ikisi de ameliyathane çevresinde kolay hareket edebilmeleri için tekerlekler üzerine monte edilmiştir. Bununla birlikte, MiroSurge tekerlekli bir tabana monte edilmez, bunun yerine ameliyat masasına monte edilir.

Robotik kollar, çalışma alanına erişmek için RAS sisteminin hasta içindeki 3B alanda uç efektörlerin kullanılmasını sağlar. RAS sistemleri geleneksel olarak, endoskop dahil olmak üzere her alet için ayrı bir robotik kol gerektiren multiportlu sistemlerdir. Ancak da Vinci SP, SPORT Surgical System ve SPRINT gibi bazı yeni sistemler tek erişimli port sistemleri olarak piyasaya sürülmüştür.

Multiport sistemleri ilk olarak 2000'li yılların başında da Vinci ve Zeus ile ticarileştirilmiştir ve her iki sistem de, ikisi grasper veya portegü gibi aletler için ve biri de endoskop için olmak üzere üç robotik kolla tanıtılmıştır. Ancak, da Vinci RAS sisteminin daha yeni versiyonları ile dördüncü bir kol tanıtılmıştır. Kontrol cerrah tarafından kollar arasında değiştirilebilir, bu da cerrahın bir cerrahi müdahale sırasında dört kolu da istediği gibi kontrol etmesine izin verir Günümüzde çoğu multiportlu RAS sistemi, üç veya dört alet kolu ve bir endoskop kolu sunmaktadır.

Başlangıçta ve ameliyat sırasında aletlerin yerleştirilmesi için kolların pozisyona getirilmesi gerekir. Da Vinci RAS sisteminde, her eklemde, eklemi serbest bırakabilen ve cerrahi personelin kolları hastaya konumlandırmasına olanak tanıyan düğmeler bulunur. Düğme bırakıldığında kol yerine kilitlenir. MiroSurge gibi bazı diğer sistemler daha yumuşak bir robotik yaklaşımı benimser. Bu yöntemde cerrah veya cerrahi personel, kolları basitçe yerlerine hareket ettirerek yeniden konumlandırabilir. Kollar daha sonra düğmeleri veya konsolları kul-

lanmaya gerek kalmadan pozisyonu ezberler ve korur.

Trokar, laparoskopik cerrahi sırasında enstrümanlar, endoskoplar ve gaz insüflasyonu için hastanın vücuduna yerleştirilen erişim portu veya portlarıdır. Aletler için beş ve sekiz milimetre ve endoskoplar için 12 mm'ye kadar çıkabilen farklı boyutlarda trokarlar kullanılır. Multiportlu robotlarda trokar, alet ve endoskopun dayanak noktası olarak kullanılır. Enstrüman dayanak noktası etrafında döner, böylece uç efektörün hareketleri robotik kolun hareketlerine ters çevrilir. Senhence gibi bazı RAS sistemleri, trokarın hareketini en aza indirerek, dayanak noktası olarak hareket etmek için karın duvarındaki bir noktayı otomatik olarak belirler. MiroSurge, trokarı gerçek zamanlı olarak takip etme yeteneğine sahiptir. Bu, MiroSurge'ın, trokar hareket ediyor olsa bile sabit bir dayanak noktasını korumasını sağlamıştır. Göğüs duvarının sürekli olarak solunumla hareket ettiği minimal invaziv kalp cerrahisi gibi prosedürlerde kritik öneme sahiptir.

Tek portlu RAS'ta hem aletler hem de endoskop aynı portu işgal etmesi gerektiğinden çok daha büyük bir trokar gereklidir. Tek portlu RAS'taki trokar, aletler için bir dayanak noktası görevi görmez. Aletlerin vücut içinde robotik kolun dayanak noktasından bağımsız olarak manipüle edilebilen eklemleri vardır.

RAS için son efektörler, laparoskopik aletlere benzer. Yirmi yıldır ticari olarak mevcut olması nedeniyle, da Vinci RAS sistemi, tüm RAS sistemleri arasında mevcut olan en geniş uç efektör kütüphanesine sahiptir. Örneğin, da Vinci'de cerrahın seçebileceği on iki farklı forseps vardır.

Da Vinci enstrüman uç efektörleri EndoWrist sistemlerini kullanır. Enstrümanın yakın ucu, robot koluna bağlanan bir dizi makara içerir. Revo-I sistemi cerrah konsolu ve hasta arabası, hem konsept hem de düzen açısından da Vinci'ye çok benzer. Bu benzerlik, da Vinci RAS sistemi ile aynı yerleştirme mekanizmasına ve ayak izine sahip gibi görünen enstrümanlara kadar uzanır. Versius RAS sistem aletleri, bilek hareketini taklit etmeleri bakımından da Vinci'ye benzer şekilde çalışır. Da Vinci EndoWrist aletinde insan bileğine benzer işleve sahip uç efektörleri bulunurken, Senhence aletleri daha çok geleneksel laparoskopik aletlere benzemektedir.

Tek portlu RAS sistemlerindeki cihazlar genellikle çok portlu sistemlerdekinden farklıdır. Bireysel kolları kullanmak yerine, çoğu RAS sisteminde tek trokarda kenetlenmiş tek bir kol bulunur. Bu aletlerin dış artikülasyonu yoktur ve tüm hareketler karın boşluğunda gerçekleşir. Enstrümanların çoğu, uç efektörün operasyon çalışma alanı içinde tam hareket aralığına izin veren yılan benzeri bir kol kullanır. Hareket, tek robotik kolun hareketi ile genişletilebilir. Da Vinci SP sistemi, diğer da Vinci sistemlerinden farklı enstrümanlar kullanır. Da Vinci SP'nin kollarında, mevcut da Vinci EndoWrist aletlerindeki bilek eklemine ek olarak bir dirsek eklemi bulunur.

Robot yardımlı sistem araçlarıyla ilgili bir diğer önemli husus, yeniden kullanılabilirlikleridir. Da Vinci RAS sisteminin çoğu enstrüman için katı bir 10 kullanım sınırı vardır (birkaç enstrüman 10'dan fazla veya daha azına sahiptir).

Enstrümanın kendisi, kaç kez kullanıldığının kaydını tutan küçük bir baskılı devre

kartı içerir. Alet ömrünün sonuna ulaştığında, artık çalışmayacaktır ve yeni bir aletle değiştirilmelidir. Revo-I benzer bir sistem kullanır; bununla birlikte, 20 kullanımla daha uzun bir çalışma ömrüne sahiptir. Senhence farklı bir yaklaşım benimsemektedir ve sınırlı bir ömre sahip değildir. Yeniden kullanılabilir aletler kullanımlar arasında sterilize edilmelidir. Avatera ve SPORT Surgical System gibi bazı RAS sistemlerinde tek kullanımlık aletler bulunur ve kesinlikle tek kullanımlıktır.

KAYNAKLAR

1. Giulio M. M, Jacopo C, Pietro A et al. 4K ultra HD technology reduces operative time and intraoperative blood loss in colorectal laparoscopic surgery. F1000Research. 2020; 9: 106.
2. Roger W, Rabi Raj D, Andrea H et al. 3D vs. 4K Display System - Influence of "State-of-the-art"-Display Technique On Surgical Performance (IDOSP-Study) in minimally invasive surgery: protocol for a randomized cross-over trial. Trials 20. 2019; 20: 299.
3. García-Segui A, Galán-Llopis JA. Laparoscopia urológica con visión en 3 dimensiones (3-D). Actas UrolEsp. 2013; 37(9): 592-593.
4. Hitoshi H, Shingo K, Masayasu N et al. The learning effect of using stereoscopic vision in the early phase of laparoscopic surgical training for novices. Surg Endosc. 2018; 32: 582–588.
5. Wolfgang K, Pirmin S, Andreas K. For 3D laparoscopy: a step toward advanced surgical navigation: how to get maximum benefit from 3D vision. Surg Endosc. 2013; 27: 696–699.
6. Asım F. D, Glenn M. P. Three-dimensional video imaging for endoscopic surgery. Comput. Biol. Med. 1995; 25(2): 237-247.
7. Stine Maya Dreier S, Mona Meral S, Lars K et al. Three-dimensional versus two-dimensional vision in laparoscopy: a systematic review. Surg Endosc. 2016; 30: 11–23.
8. Abdelrahmana M, Amjadfarag B, Riadh S et al. Acquiring basic and advanced laparoscopic skills in novices using twodimensional (2D), three-dimensional (3D) and ultra-high definition (4K) vision systems: A randomized control study. International Journal of Surgery. 2018; 53: 333–338.
9. Zhongyu H, Peng W, Yuelong L et al. Clinically Available Optical Imaging Technologies in Endoscopic Lesion Detection: Current Status and Future Perspective. Journal of Healthcare Engineering. 2021; Article ID 7594513, 27 pages.
10. Tina S, Steffen R, Omar F et al. Optical improvements in the diagnosis of bladder cancer: implications for clinical practice. Therapeutic Advances in Urology. 2017; 9(11): 251–260.
11. Alessia A, Yukio S, Ginger J. G et al. Prospective Comparative Study of Laparoscopic Narrow Band Imaging (NBI) Versus Standard Imaging in Gynecologic Oncology. Ann Surg Oncol. 2018; 25: 984–990.
12. Hirotoshi K, Kinji K, Yoshihiro H et al. Laparoscopic Narrow-Band Imaging for the Diagnosis of Peritoneal Metastasis in Gastric Cancer. Ann Surg Oncol. 2014; 21: 3954–3962.
13. Longmore SK, Naik G, Gargiulo GD. Laparoscopic Robotic Surgery: Current Perspective and Directions. Robotics. 2020; 9: 42.
14. Rassweiler JJ, Autorino R, Klein J et al. Future of robotic surgery in urology.BJU International. 2017; 120: 822-841.
15. Farinha R, Puliatti S, Mazzone E et al. Potential Contenders fort he Leadership in Robotic Surgery. 2022; 3: 36: 317-326.

Ürolojide 3 Boyutlu Baskı ve Simülasyon

Serkan ÖZCAN, Emre HURİ

113 Bölüm

1. SİMÜLASYON NEDİR?

Simülasyon, gerçek sistemin yapısı ve davranışını anlayabilmek için mantıksal ve matematiksel ilişkiler içeren, sistem dışında bilgisayar veya başka araçlarla deney yapma olanağı sağlayan bir yöntemdir. Günümüzde simülasyon uygulamaları temelinde üç teknoloji yer alır (1).

a) Sanal Gerçeklik (VR)

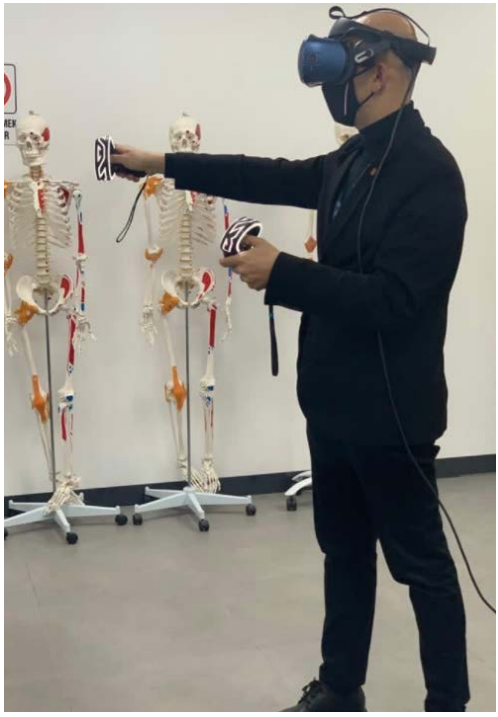
VR, bu teknolojilerden en yaygın olarak bilinenidir. Duyularınızı kandırarak farklı bir ortamda veya gerçek dünyadan ayrı bir dünyada olduğunuzu düşünmenize yol açan bir teknolojidir. Bu teknolojide başa takılan ekran (HMD) veya başlık kullanarak konsol veya bilgisayara bağlıyken dokunmatik kontroller yardımıyla nesneleri hareket ettirebileceğiniz veya yönlendirebileceğiniz bilgisayarla oluşturulmuş görüntü ve ses dünyası ile karşı karşıya kalırız (2).

b) Artırılmış Gerçeklik (AR)

AR, gerçek dünya öğelerinin üzerine dijital bilgileri yerleştirir. Pokémon GO* en iyi bilinen örneklerden biridir. Artırılmış gerçeklik, gerçek dünyayı merkez alır ancak onu diğer dijital ayrıntılarla, yeni bir algı tabakası ile katmanlayıp gerçekliğinizi veya çevrenizi destekleyerek zenginleştirir (3).

c) Karma Gerçeklik (MR)

MR, gerçek dünyayı dijital öğelerle bir araya getirir. Karma gerçeklikte gelecek nesil algılama ve görüntüleme teknolojilerini kullanarak hem fiziksel ve sanal öğelerle hem de ortamlarla etkileşimde bulunabilir ve bunları yönlendirebilirsiniz. Karma Gerçeklik, başlığınızı hiç çıkarmadan ellerinizi kullanarak sanal bir ortamla etkileşimde bulunsanız dahi içinde bulunduğunuz dünyayı görmenize ve kendinizi bu dünyanın içine bırakmanıza olanak tanır (Şekil 1). Bir ayağınızın (veya elinizin) gerçek dünyada diğerinin ise hayali bir yerde olmasını sağlar. Günümüzde oyun oynama veya çalışma şeklinizi değiştirebilecek bir deneyim sunarak gerçek ve hayal arasındaki temel kavramları yıkar (4).



Şekil 1. Simülasyon laboratuvarından karma gerçeklik çalışması

2. ÜÇ BOYUTLU (3D) BASKI NEDİR?

Üç boyutlu (3D) baskı, hızlı bir şekilde üretim kapasitesi sağlayan yenilikçi bir üretim yöntemini ifade eden simülasyona daha ileri bir yaklaşım katan bir teknolojidir. Dijital 3D nesneleri fiziksel ve dokunsal bir modele dönüştürmek, eklemeli üretim veya hızlı prototipleme olarak da bilinen 3D baskı, hammaddenin kesme veya frezeleme araçlarıyla çıkarıldığı geleneksel 'eksiltmeli' üretim yöntemlerinden farklıdır. Bunun yerine, 3D baskı, bir nesneyi kesin bir katman bazında üretme temel ilkesine dayanan çok sayıda üretim metodolojisi için bir şemsiye terimdir ve uygulamaya bağlı olarak, her biri farklı özelliklere sahip geniş bir malzeme yelpazesi kullanabilir (5).

3D baskıda Stereolitografi (SLA) terimi ön plana çıkmaktadır. Bu terim, eklemeli üretim olarak da adlandırılabilir ve adım adım katmanlı malzeme ilavesiyle 3D nesnelerin oluşturulmasını tanımlamaktadır (6).

Stereolitografi, Charles Hull tarafından 1983'te ilk geliştirdiğinden beri fotopolimer reçineleri kürlemek ve yapıştırmak için Ultraviyole (UV) ışığını kullanarak, 3D baskı dünyası katlanarak büyümüştür (7).

SLA teknolojisi reçineyi lazer veya projeksiyon ışığı ile sertleştirerek çalışan bir 3 boyutlu yazıcı teknolojisidir (Şekil 2). Işık, fotopolimerizasyon denilen bir işlemle bir



Şekil 2. SLA lazer teknolojisi ile reçine bazlı 3D böbrek baskısı

sıvı reçinenin derişimini artırır ve üretilecek parçayı kat kat olacak şekilde oluşturur. Günümüzde Stereolitografi Teknolojisi, 3 boyutlu baskının ölçüselliği için kullanılan en düzgün yöntemdir. İki ana SLA teknolojisi tipi vardır: Lazer bazlı (tipik olarak SLA olarak kısaltılır) veya projeksiyon temelli (Dijital Işık Projeksiyonu için kısaltılmış DLP) (5).

Görüntü alımından üç boyutlu bir hızlı prototip modelinin üretilmesine kadar olan süreç zinciri, üç aşamadan oluşur: "Görüntü yakalama", "Görüntü sonrası işleme" ve "3 boyutlu baskı"dır (8).

3. 3D BASKININ VE SİMÜLASYONUN TIPTA KULLANIMI

Cerrahi eğitimi, genelde "gör, yap, öğren" temeline dayanan Halstedian metoduna bağlıdır. Bu yöntem hasta bazlıdır. Cerrahi alanı çok çeşitli karmaşık prosedürleri kapsar. Halstedian yöntemiyle öğretme veya öğrenme, hasta güvenliğine ilişkin artan kamu bilinci nedeniyle zorlu bir iştir. Ayrıca, cerrahi operasyonları öğrenmek için geniş kapsamlı materyallerin bulunmaması da söz konusudur. Bu nedenle tıp öğrencilerinin cerrahi operasyonlar konusunda eğitilmeleri için yeni çözümlere kesinlikle ihtiyaç vardır (9).

Kadavralar çağlardan beri kullanılsa da, medeni toplumlarda ortaya çıkan dini önyargılar ve etik önyargılar nedeniyle insan diseksiyonu her zaman tartışma konusu olmuştur (10, 11). Ayrıca kadavralar bir öğretim aracı olarak yaygın kullanımlarını engelleyen birçok sorun teşkil etmektedir. Bu problemler; eğitimli personel ihtiyacı, öğrencilerin aşırı yüklenmesini önlemek için diseksiyon için uygun sayıda ceset bulunmaması, diseksiyon laboratuvarlarının bakımının yüksek maliyeti ve uzun süre maruz kalma ve temastan kaynaklanan sağlık riskleri gibi organizasyonel ve lojistik aktörleri içerir (10). Bu nedenle kadavra eğitiminin sınırlılıklarını aşmak için tıp eğitiminde yeni eğitim yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Geleneksel tıp eğitiminin, asistanlık çalışma saati kısıtlamaları, hasta güvenliği çatışmaları ve uygulamalı atölyelerin eksikliği gibi birçok zorluğu vardır (12).

Bu eğitim kısıtlamaları, dijital simülasyonlar, 3D tıbbi uygulamalar (sanal gerçeklik (VR) ve artırılmış gerçeklik (AR)) ve 3D baskılı modeller kullanılarak (Şekil 3) tıp eğitiminin iyileştirilmesini sağlamıştır. Dijital simülasyonlar ve 3D tıbbi uygulamalar,



Şekil 3. Erkek pelvisi 3D baskı. 7 parçadan oluşmuştur. Bir parça için toplam 17 saat basım sürmüştür.

kadavralar veya canlı vakalar üzerindeki klinik deneyimin ve uygulamalı eğitimin yerini asla alamaz. Ancak mevcut simülasyon modelleri, hasta güvenliğinden ödün vermeden öğrenme eğrisini kısaltabilir.

Günümüzde inşaattan moleküler biyolojiye, havacılık ve otomobil sektöründen tıp uygulamalarına kadar hayatın her alanında simülasyon uygulamalarını görmek mümkündür. Tıpta simülasyonun kullanımı 1950'li yılları bulmaktadır. İlk tıp simülatörleri 16-17. yüzyılda "phantom" olarak isimlendirilen mankenlerdir. Bebek ve anne ölümlerini azaltmak amacı ile obstetrik becerilerin eğitimi ve sınanmasında sistematik olmayan uygulamalar olarak göze çarpmaktadır (13-15). Günümüzde araştırma ve planlama yapmak, ustalığı değerlendirmek ve eğitim amacıyla da simülasyonlar kullanılmaktadır (15). Üç boyutlu organ modelleri, temel plastik mankenler, hayvan modelleri, insan kadavraları, simüle hasta karşılaşmaları, görüntüye dayalı simülatörler (Screenbased simulations), gerçekçi ve aslına uygunluğu yüksek girişimsel simülatörler (Realistic, high-fidelity procedural simulators), gerçekçi üst teknolojili interaktif hasta simülatörü (Realistic high-tech interactive human simulator), sanal gerçeklik ve dokunmatik sistemler (Virtual Reality and Haptic Systems) kullanılan simülatörlerdir (15).

Simülasyon aracı olan 3D baskı, günümüzde baş-boyun, kas-iskelet sistemi, kardiyak, vasküler, gastrointestinal ve üroloji gibi birçok tıp alanında kullanılmaktadır. Bu kullanım alanı zamanla artmaktadır. Örneğin yüz rekonstrüksiyonlarında kemik deformitesi cerrahi öncesi kopyalanarak cerrahi süreç kısaltılmakta, titanyum implantlar 3D baskı yöntemiyle oluşturulmaktadır (16, 17). Ortopedi alanında başlangıçta cerrahi öncesi planlamada kullanılan bu yöntem günümüzde birçok protez üretiminde kullanılmaktadır (18, 19). Yine kompleks kardiyak cerrahilerde, endovasküler anevrizma tedavi öncesi planlamada, karaciğer transplant öncesi ve pankreas cerrahileri öncesi planlamalarda bu yöntem kullanılabilmektedir (20-22).

Sonuç olarak, tıp alanında 3D baskı teknolojisinin kullanım sayısı hızla artmıştır (23). Birçok hastane ve kurum, 3D yazıcılar satın almakta, sağlık hizmetlerinde bu baskı yönteminin kullanımı artmaktadır (23). Başlangıçta karmaşık prosedürler için cerrahi öncesi planlamayı optimize etmek amacıyla kullanılmaktayken; klinik eğitim, hasta eğitimi, özel protezlerin üretimi ve daha fazlası için olması potansiyeli mevcuttur (24, 25). 3D baskı prensiplerine dayanan biyoteknoloji araştırmaları, fonksiyonel doku ve organlar yaratmak amacıyla biyolojik materyallere de uygulanmaktadır (26).

4. ÜROLOJİDE 3D BASKI VE SİMÜLASYON

3D fiziksel modellerin yazdırılması, cerrahi planlama ve simülasyon alanında da artmaktadır. Cerrahi hazırlık ve eğitim için 3D baskı yoluyla hedef organların fiziksel olarak oluşturulması daha önce Porpiglia tarafından doğrulanmıştır (27). Bu, radikal prostatektomi, parsiyel nefrektomi ve perkütan nefrolitotomi gibi çeşitli prosedürler için gösterilmiştir. PNL prosedürleri için Ghazi ve diğerleri tarafından, tam bir görev eğiticisi oluşturulmuştur (28). Bu modeller, 3D baskılı enjeksiyon kalıpları kullanılarak

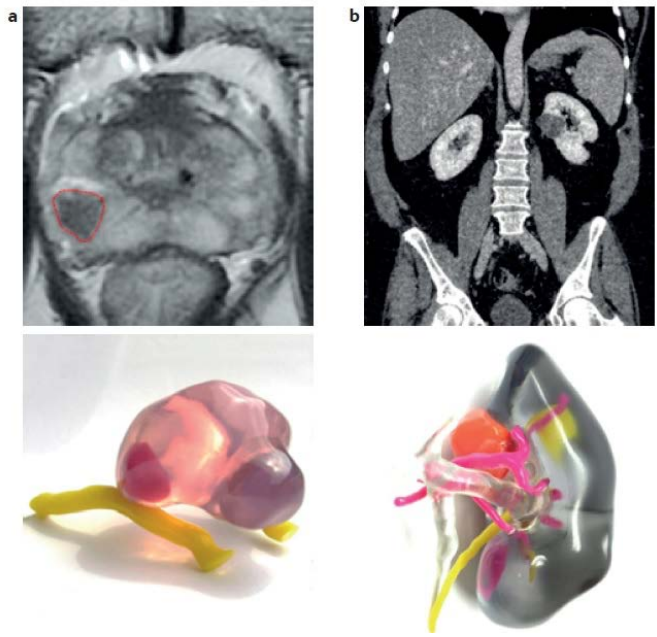
oluşturulmuştur. Görev eğitmeni, uzman ve asistan cerrahlar tarafından değerlendirildiği üzere mükemmel yüz, içerik ve yapı geçerliliği göstermiştir. Radikal prostatektomi sırasında vezikoüretral anastomozun tamamlanmasını gösteren bir model, yakın zamanda Shee ve ark. tarafından uygulanmış ve katılımcılar tarafından yüksek geçerlilik puanı almıştır (29). Bu anlamda üroloji alanına da giren 3D baskı ve simülasyon aşağıdaki gibi başlıklar altında toplanabilir.

4.1. Hasta eğitimi

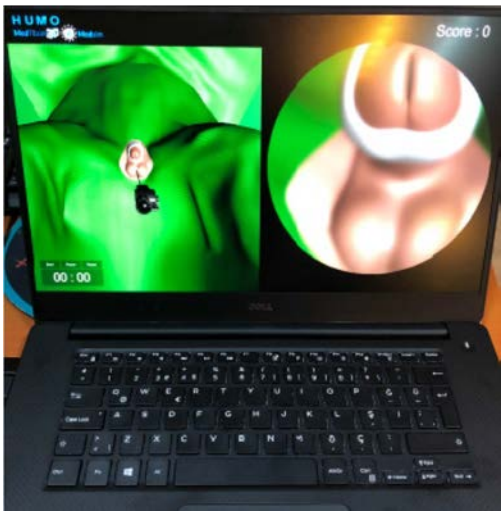
Hastalıkların anlaşılması, tedavi sürecinin planlanması, cerrahinin anlaşılır hale getirilmesinde 3D baskı kullanılabilmektedir. Renal tümör nedeniyle nefrektomi yapılacak hastaya tüm böbreğin alınacağı kısmen kolay anlatılırken, parsiyel nefrektomi seçiminde bu durum zorlaşmaktadır. Bazen de tam tersi olmakta hasta parsiyel nefrektominin neden yapılamadığını anlayamamaktadır. 3D baskı ile tümör yeri, lokalizasyonu, endofitik veya ekzofitik olduğu, tümör boyutu hasta ile daha rahat tartışılabilmektedir (Şekil 4). Aynı paralellikte üriner sistem ile ilgili hastalıklar bu yöntemle elle tutulacak şekilde simüle edilebilir.

4.2. Sistoskopi, Mesane Tümör Tedavisi, Böbrek taş tedavisi, PNL, RIRS

Cerrahi senaryo bazlı bu simülatörler bilgisayar tabanlı olabildiği gibi (Şekil 5), 3D baskılı anatomi araçları ile de gerçekleştirilebilmektedir. Sistoskopi, üroloji alanında tanı ve tedavide önemli bir yer tutmakta olup, çok sık yapılmasına karşın uygulama sırasında komplikasyonlara da açık bir işlemdir. Bu



Şekil 4. a) Prostat MR görüntülemesi ve 3D baskısı. b) Sol renal tümör BT görüntüsü ve 3D baskısı (30).



Şekil 5. Standart sistoskopi ve standart retrograd intrarenal cerrahi (31).

nedenle simülatörler eğitimde önemli bir yer oluşturmaktadır (31). Meadan mesaneye kadar giriş yeteneği kazanabilme, mesane içinde taş gibi patolojilere müdahale edebilme yetileri bu simülatörler ile daha kolay sağlanabilmektedir. Bilgisayar tabanlı simülatörlerin yanı sıra 3D baskılama ile elde edilen üretra ve mesane ile hasta farklılıkları daha da gerçeklik kazanmaktadır.

Bir kalıba döküm metodolojisini kullanan Ghazi ve ark.; üreterovezikal anastomoz simülasyonunda, perivezikal yağa ek olarak ayrı ayrı mukozal, serozal ve kas tabakaları ile bir mesane oluşturan 3D baskının rolünü ilk tanımlayanlardan biridir. Ön görünüş, yapı ve içerik geçerliliğine sahip olduğu belirlenen "Transüretral Mesane Tümörü Rezeksiyonu Modeli", teknik prosedürel becerilerin eğitimi ve sürdürülmesi ile bütünleşme potansiyeli göstermiştir (32).

3D rekonstrüksiyonlu BT görüntüleme, hâlihazırda ameliyat öncesi planlamaya yardımcı olmak için kullanılmaktadır. Bununla birlikte; bazı kompleks durumlarda, BT görüntüleriyle elde edilen bilgiler 3D anatominin görüntülenmesine izin vermemektedir. PNL'nin cerrahi planlaması için 3D baskının işe yararlılığını araştırmak amacıyla BT görüntülerinden elde edilen veriler kullanılarak pelvikaliksiyel sistem ve taşların 3D modelleri oluşturulmuş ve modellerin, farklı olası yaklaşımlar hakkında ilave bilgi sağlaması ve operatif tekniğin provasında ve modifikasyonunda faydalı olduğu tespit edilmiştir (33).

Perkütan renal akses, perkütan renal cerrahinin en kritik adımıdır. Çoğu endoürolog bu gerekli beceri ve tecrübeyi ameliyathanede kazanır. Bununla birlikte, tıp eğitiminde simülasyonun ilerlemesiyle cerrahi beceriler, ameliyathaneye girmeden önce laboratuvardaki eğitimle kazanılabilinir. Zhang ve ark.'larının yaptıkları çalışmada, 3D yazıcı teknolojisindeki gelişmelerle laboratuvarda perkütan renal akses eğitimi için, böbrek ponksiyonu, aspirasyon, trakt dilatasyonu, kılıf girişi, endoskopik pelvikaliksiyel sistem kontrolü ve intrarenal litotripsi yapılabilen biyolojik olmayan 3D modeller geliştirilmiş ve eğitime katkısı incelenmiştir. Bu modellerle eğitim sonrasında, asistanların floroskopi sürelerinde kısalma ve akses oluşturma becerilerinde düzelme saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada, 3D modellerin perkütan renal akses eğitiminde yeni bir yöntem sunduğu ve modellerin perkütan renal akses öğrenme eğrisinin ilk adımına uygulanabileceği belirtilmiştir (34).

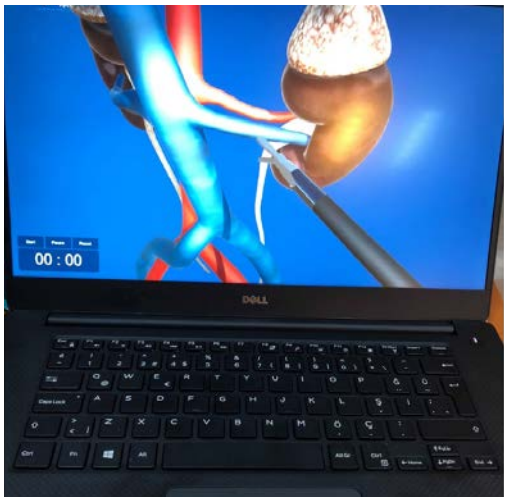
Bruyère ve ark. toz bağlayıcı jet 3D baskı aracılığıyla kalıplama kalıpları kullanılmadan hastaya özel bir silikon modelinin geliştirilmesinin sağlandığı bir vakayı tanım-

ladılar ve operasyondan önce doğası gereği zor olan hasta anatomisini simüle etmenin faydasını fark ettiler. Bulgular, vakaların çoğunda, hastaya özel provanın bu formunun cerrahi performansı ve taş temizliğini iyileştirebileceğini ve floroskopi süresinde ve perkütan erişim girişimlerinde azalmaya yol açabileceğini göstermiştir (35).

Fleksible üreterorenoskopi (fURS), dik öğrenme eğrisi nedeniyle genç asistanlar için geliştirmesi zor bir beceri olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, asistanların potansiyel olarak hasta sonuçlarından ödün vermeden öğrenme eğrisinin üstesinden gelmelerini ve komplikasyonları en aza indirmelerini sağlamak için eğitim modelleri simülasyon tabanlı eğitime dahil edilmiştir. fURS eğitimi için düşük maliyetli, biyolojik olmayan bir model ile, asistanların öğrenme eğrilerinin üstesinden gelmelerine yardımcı olabilecek retrograd intrarenal (RIRS) kutusu için bir tasarım sunulmuş, öğrenme eğrisini hızlandırdığı gözlenmiştir. Ayrıca maliyet azaltılması açısından bakıldığında, bozulmaya daha açık olan bu fleksible URS'lerin korunması açısından da başarılı olmaktadır (36). Orecchia ve ark. Retrograd intrarenal cerrahinin aslına uygun simülasyonu için üst üriner sistemin 3D baskılı modellerini kullanmışlar ve cerrahi eğitimdeki 3D baskısının önemini ortaya koymuşlardır (37).

4.3. Laparoskopik-Robotik simülatör

Bu simülatörlerde de cerrahi senaryoya göre öğrenci sanal olarak laparoskopik disektör, makas ve klips tutar ve dokunsal geribildirim olmadan kontrol eder (Şekil 6). Laparoskopik nefrektomi cerrahi prosedürü,



Şekil 6. Laparoskopik nefrektomi simülatörü (31).

anatomik adım adım yaklaşıma göre objektif olarak sınıflandırılır. Sanal adımlar, gerçek cerrahi adımlar ile uyumlu olarak planlanır. Adımlar: renal arter klipsleme (3 klip ile), renal ven klipsleme (3 klip ile), üreter diseksiyonu (3 klip ile), adrenal bez diseksiyonu ve böbreğin monitörden çıkarılması şeklindedir (31). Ayrıca 3D baskı yöntemiyle oluşturulan organ bazlı anatomik yapılar, laparoskopik eğitim setlerinde kullanılabilmektedir. Hasta eğitiminde kullanılan renal kitle modellleri cerrahi eğitiminde de kullanılmaktadır. Prostat kanseri radikal cerrahisinde en zor aşamalardan biri olan anastomoz adımı, kolaylıkla 3D baskı yöntemiyle kopyalanabilmekte ve eğitim materyali olarak kullanılabilmektedir.

Laparoskopi eğitiminde silikon bazlı 3D baskı yöntemi kullanan yeni bir parsiyel nefrektomi simülasyon protokolü geliştirilmiştir; bu çalışmada hastaya özel provaların eğitimi geliştirmede ve intraoperatif karar vermeye yardımcı olduğu gösterilmiştir (38).

Chandak ve arkadaşları tarafından yapılan bir pilot çalışmada, robot yardımlı radikal prostatektomilerde hastaya özel 3D baskı kullanılmış ve ilk kez ameliyat eden cerraha, operasyon sırasında dokunsal geri bildirim toplaması için bir platform sunulmuştur (39). Bu sayede güvenli tedavide gelişmeler sağlanabilecektir. Kapsül, sfinkter ve nörovasküler demete yakın olabilecek bir prostat tümörünün diseksiyonu daha kolay sağlanmaktadır. Bu çok yönlü aracı bu şekilde kullanmak, yalnızca cerrahi eğitim ve perioperatif planlama alanlarına katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda cerrahi ekipleriyle vaka tartışmaları sırasında hasta danışmanlığında da yeni fırsatlar sağlayabilir (5).

4.4. Cat Craft oyun bazlı VR eğitim simülatörü

Eğitilen, Cat Craft simülatöründe, aort dallarından birine ulaşmak amacıyla gerçek BT taramalarından çıkarılan abdominal aortun 3 boyutlu modelinin içinde gezinme fırsatı bulur. Böylece oyun, oyuncular için 2 paralel zorluk sunar; biri geçilecek dalı doğru bir şekilde belirlemek için aortun anatomik yapısını hatırlamaktır, diğeri ise varış yerlerine güvenli bir şekilde ulaşmak için navigasyon komutlarını kullanmaktır. Özellikle öğrenciler, dar geçitleri yüksek bir hızda geçmek zorunda kalarak göz-el koordinasyonlarını test eden bir görevle karşı karşıya kalırlar (31).

5. SONUÇ

3D baskılı yapı oluşturma, 1980'lerin başında cerrahi modeller oluşturmak için kullanılan freze makinelerinden bu yana önemli ölçüde gelişmiştir. Bu orijinal yapılar basit yapılardı fakat zamanla modern malzeme teknolojisi sayesinde, gerçek dokuları taklit edebilen dinamik nesnelerin yaratılmasını sağlandı. 3D baskı belirli avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Bu teknikler, yalnızca isteğe bağlı, hastaya özel protezlerin oluşturulmasını değil, aynı zamanda hem hastaları hem de uygulayıcıları belirli bir ameliyatın karmaşıklıkları ve benzersiz yönleri hakkında bilgilendirebilecek öğretim modellerinin oluşturulmasını sağladığı için çok değerlidir. 3D baskının belki de gelecekteki en önemli uygulaması, organik yapıların oluşturulması olacaktır. Bu tür yapılar, ürologların, hastalıklı veya kayıp organları işlevsel eşdeğerlerle kopyalamasını ve değiştirmesini sağlayabilir ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirebilir.

KAYNAKLAR

1. Shannon RE. Systems simulation; the art and science. 1975.
2. Gigante MA. Virtual reality: definitions, history and applications. Virtual reality systems: Elsevier; 1993. p. 3-14.
3. Lee K. Augmented reality in education and training. TechTrends. 2012;56(2):13-21.
4. Speicher M, Hall BD, Nebeling M, editors. What is mixed reality? Proceedings of the 2019 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems; 2019.
5. Smith B, Dasgupta P. 3D printing technology and its role in urological training. World journal of urology. 2020;38(10):2385-91.
6. Pereira T, Kennedy JV, Potgieter J. A comparison of traditional manufacturing vs additive manufacturing, the best method for the job. Procedia manufacturing. 2019;30:11-8.
7. Ghazi AE, Teplitz BA. Role of 3D printing in surgical education for robotic urology procedures. Translational Andrology and Urology. 2020;9(2):931.
8. Rengier F, Mehndiratta A, Von Tengg-Kobligk H, Zechmann CM, Unterhinninghofen R, Kauczor

H-U, et al. 3D printing based on imaging data: review of medical applications. International journal of computer assisted radiology and surgery. 2010;5(4):335-41.
9. Aggarwal S, Choudhury E, Ladha S, Kapoor PM, Kiran U. Simulation in cardiac catheterization laboratory: Need of the hour to improve the clinical skills. Annals of cardiac anaesthesia. 2016;19(3):521.
10. Hasan T. Is dissection humane? Journal of Medical Ethics and History of Medicine. 2011;4.
11. Hildebrandt S. Capital punishment and anatomy: history and ethics of an ongoing association. Clinical Anatomy. 2008;21(1):5-14.
12. Rodriguez-Paz J, Kennedy M, Salas E, Wu A, Sexton J, Hunt E, et al. Beyond "see one, do one, teach one": toward a different training paradigm. BMJ Quality & Safety. 2009;18(1):63-8.
13. McGaghie WC, Issenberg SB, Petrusa ER, Scalese RJ. A critical review of simulation-based medical education research: 2003–2009. Medical education. 2010;44(1):50-63.
14. Bradley P. The history of simulation in medical education and possible future directions. Medical education. 2006;40(3):254-62.
15. Mıdık Ö, Kartal M. Simülasyona Dayali Tip Eğitimi. Marmara Medical Journal. 2010;23(3).
16. Chung KJ, Hong DY, Kim YT, Yang I, Park YW, Kim HN. Preshaping plates for minimally invasive fixation of calcaneal fractures using a real-size 3D-printed model as a preoperative and intraoperative tool. Foot & ankle international. 2014;35(11):1231-6.
17. Singare S, Yaxiong L, Dichen L, Bingheng L, Sanhu H, Gang L. Fabrication of customised maxillo-facial prosthesis using computer-aided design and rapid prototyping techniques. Rapid prototyping journal. 2006.
18. Tam MD, Laycock SD, Bell D, Chojnowski A. 3-D printout of a DICOM file to aid surgical planning in a 6 year old patient with a large scapular osteochondroma complicating congenital diaphyseal aclasia. Journal of radiology case reports. 2012;6(1):31.
19. Mahaisavariya B, Sitthiseripratip K, Oris P, Tongdee T. Rapid prototyping model for surgical planning of corrective osteotomy for cubitus varus: report of two cases. Injury Extra. 2006;37(5):176-80.
20. Sodian R, Weber S, Markert M, Loeff M, Lueth T, Weis FC, et al. Pediatric cardiac transplantation: three-dimensional printing of anatomic models for surgical planning of heart transplantation in patients with univentricular heart. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2008;136(4):1098-9.
21. Tam MD, Laycock SD, Brown JR, Jakeways M. 3D printing of an aortic aneurysm to facilitate decision making and device selection for endovascular aneurysm repair in complex neck anatomy. Journal of Endovascular Therapy. 2013;20(6):863-7.
22. Zein NN, Hanouneh IA, Bishop PD, Samaan M, Eghtesad B, Quintini C, et al. Three-dimensional print of a liver for preoperative planning in living donor liver transplantation. Liver transplantation. 2013;19(12):1304-10.
23. Atalay HA, Değirmentepe RB, Bozkurt M, Can O, Canat HL, Altunrende F. 3D Teknolojinin Tıpta ve Üroloji'de Kulanım Alanları. Endoüroloji Bülteni. 2016;9:65-71.
24. Waran V, Narayanan V, Karuppiah R, Pancharatnam D, Chandran H, Raman R, et al. Injecting realism in surgical training—initial simulation experience with custom 3D models. Journal of surgical education. 2014;71(2):193-7.
25. Radecka E, Brehmer M, Holmgren K, Palm G, Magnusson P, Magnusson A. Pelvicaliceal biomodeling as an aid to achieving optimal access in percutaneous nephrolithotripsy. Journal of endourology. 2006;20(2):92-101.
26. Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. Nature biotechnology. 2014;32(8):773-85.
27. Porpiglia F, Bertolo R, Checcucci E, Amparore D, Autorino R, Dasgupta P, et al. Development and validation of 3D printed virtual models for robot-assisted radical prostatectomy and partial nephrectomy: urologists' and patients' perception. World journal of urology. 2018;36(2):201-7.
28. Ghazi A, Campbell T, Melnyk R, Feng C, Andrusco A, Stone J, et al. Validation of a full-immersion simulation platform for percutaneous nephrolithotomy using three-dimensional printing technology. Journal of endourology. 2017;31(12):1314-20.
29. Shee K, Koo K, Wu X, Ghali FM, Halter RJ, Hyams ES. A novel ex vivo trainer for robotic vesicourethral anastomosis. Journal of robotic surgery. 2020;14(1):21-7.
30. Bernhard J-C, Isotani S, Matsugasumi T, Duddalwar V, Hung AJ, Suer E, et al. Personalized 3D printed model of kidney and tumor anatomy: a useful tool for patient education. World journal of urology. 2016;34(3):337-45.
31. Tatar I, Huri E, Selcuk I, Moon YL, Paoluzzi A, Skolarikos A. Review of the effect of 3D medical printing and virtual reality on urology training withMedTRain3DModsim'Erasmus+ European Union Project. Turkish journal of medical sciences. 2019;49(5):1257-70.
32. Ghazi A, Stone J, Park J, Candela B, Kukreja J, Rashid H, et al. V8-01 Full Procedural Simulation For Transurethral Resection Of Bladder Tumors (Turbt) Using 3-D Printing Technology. The Journal of Urology. 2016;195(4S):e771-e.
33. Gadzhiev N, Brovkin S, Grigoryev V, Tagirov N, Korol V, Petrov S. Sculpturing in urology, or how to make percutaneous nephrolithotomy easier. Journal of endourology. 2015;29(5):512-7.

34. Zhang Y, Yu C-f, Jin S-h, Li N-c, Na Y-q. Validation of a novel non-biological bench model for the training of percutaneous renal access. International braz j urol. 2014;40:87-92.
35. Stone J, Bonamico R, Erturk E, Ghazi A. PD41-01 improved surgical outcomes after preoperative rehearsal using 3D printed patient specific simulation for percutaneous nephrolithotomy (PCNL). The Journal of Urology. 2017;197(4S):e807-e.
36. Kalbit RH, Lorenzo EIS, Bardelosa JGR, Reyes EL. Design and Validation of a Non-biological 3D Printed Pelvocalyceal System (RIRS Box) for Simulation-based Training of Flexible Ureteroscopy: A Stage 2A Surgical Innovation Study. Philippine Journal of Urology. 2020;30(1):49-55.
37. Orecchia L, Manfrin D, Germani S, Del Fabbro D, Asimakopoulos AD, Agrò EF, et al. Introducing 3D printed models of the upper urinary tract for high-fidelity simulation of retrograde intrarenal surgery. 3D Printing in Medicine. 2021;7(1):1-9.
38. von Rundstedt F-C, Scovell JM, Agrawal S, Zaneveld J, Link RE. Utility of patient-specific silicone renal models for planning and rehearsal of complex tumour resections prior to robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy. BJU international. 2017;119(4):598.
39. Chandak P, Byrne N, Lynch H, Allen C, Rottenberg G, Chandra A, et al. 3D printing in robotic assisted radical prostatectomy-an IDEAL Phase 2a study. BJU international. 2018.

Ürolojide Yapay Zeka

Ahmet SEREL

114 Bölüm

GİRİŞ

Tıbbi teknolojideki gelişmeler ve elektronik sağlık veri tabanlarının artan hesaplama kapasitesi tıp alanında büyük verilerin üretilmesine neden olmuştur (1). Kaynakların artışıyla ortaya çıkan bu verilerin hacmi ve kullanılabilirliği, klinisyenleri bilgi sentezinde yeni zorluklarla karşı karşıya bırakmaktadır. Bunlar arasında doğru tanı konulması, bireyselleştirilmiş tedavi planlanmasının yapılması ve sonuç tahmini başlıcalarıdır. Yine de büyük veri, sağlık hizmetleri ve hasta yönetimini ile uğraşan profesyonellere bilgisayar tabanlı tahminlerin geliştirilmesini sağlayarak bu şekilde karar destek modellerinin kullanılmasına imkan sağlamaktadır. Son yirmi yıldır, yapay zeka (AI), ürolojik hastalıkların teşhisine, yönetimine ve sonuç tahminine (2-4) yönelik giderek daha fazla uygulanmaya başlamıştır. Bu bölümde, ürolojik hastalıkların yönetiminde yapay zeka algoritmalarının çeşitli uygulamalarına odaklanan farklı yapay zeka teknolojilerini kısaca tanıtacağız. Yapay zeka teknolojilerini, karar verme ve tahminde doğruluk açısından geleneksel istatistiksel yaklaşımlarla karşılaştırarak bu alana daha geniş bir bakış açısı sağlayacağız.

YAPAY ZEKANIN TANIMI

Yapay zeka, insan nöronlarını taklit eden temel yapı taşlarına sahip olan ve kompleks non-lineer matematiksel modelleme sistemlerini kullanarak insana ait entelektüel görevleri başarıyla yerine getirebilen akıllı bir makinedir. Yapay zeka, insan zekası gibi düşünme ya da insana ait bilişsel işlevleri gerçekleştirmek amacıyla makinelerde bu yolların arayışı ile başlamıştır. İnsanlarda zeka kavramı çok karmaşık bir özelliğe sahip olduğundan; bilgi, hayal gücü, dil işleme yeteneği, hafıza, kalıplarının tespiti, algı, akıl ve bilgi arasındaki bağlantıların oluşturulması gibi bilişsel fonksiyonlar, bu zeka yardımıyla gerçekleştirmektedir. Yapay zekanın amacı, hem insanlar için kolay olan nesneleri tespit etmek, hem de araba kullanmak, bulmacaları çözmek, zorlu video oyunlarını oynamak, trafiği tahmin et-

mek ve etkili rotaları planlamak gibi görece daha zor olan yetenekleri öğrenmektir. Yapay zeka teknikleri, istatistiksel dağılımlara dayalı varsayımlar ve görünmeyen veriler üzerinde tahminler yapmadan mevcut verilerden öğrenmeyi içerir, böylece daha iyi karar vermeye yardımcı olur.

YAPAY ZEKA ALGORİTMALARI

1. Doğal Dil İşleme (NLP-Natural Language Processing)

Doğal dil işleme, insandaki yazılı ve sözlü dili ayrıştırma ile anlama yeteneğini geliştirmeye odaklanan yapay zekanın bir alt alanıdır. NLP, elektronik tıbbi kayıt verileri gibi içeriği, büyük ölçekli olan ve sıklıkla hekimlerin sözel olarak oluşturduğu verilerin analizleri için çok önemlidir. Doğal dil işlemenin amacı, birden fazla belgeyi ayrıştırarak ortak varlıkları bulmak, karmaşık ve önemli soruları cevaplamak için her bir varlığın bilgileri arasındaki ilişkiyi öğrenmeye çalışmaktır. Bu standart metinler ve kitaplar için nispeten kolay olsa da, argo ifadeler içeren metinler, el yazısı çizelgeleri ve sözlü dikteleri ayrıştırmak için zor olabilir. Tıp alanında elektronik kayıt verilerinin ortaya çıkışı doğal dil işleme için bir nimet olmuştur. Doktorların karmaşık olan notları, reçeteleri ve tıbbi görüntüleme sonuçları, NLP ile anlamlandırılarak içerikleri düzgün bir biçimde işlenebilir.

2. Bilgisayar Görüşü (Computer Vision)

Bilgisayar vizyonu, yapay zekada ki en heyecan verici, hızla gelişen alt alanlardan biridir. Bilgisayar görüşü, makine anlayışıyla görüntüler ve videolardan insanlara benzer şekilde bilgi keşfetme ve öğrenme ile ilgilenir. Bilgisayar görüşü teknolojisi; sıklıkla görsel arama, sosyal alışveriş, trend tahmini, sanal gerçeklik ve artırılmış gerçekliğe uygulanmaktadır. Bilgisayarlı görmede sağlıkla ilgili önemli çalışmalar arasında ise otomatik görüntü tarama okuması, patolojik dokuların ayırt edilmesi ve derecelendirmesi gibi işlemler sayılabilir.

3. Tahmine Dayalı Analiz (Regression)

Tahmine dayalı analiz, gelecekteki olayları tahmin etmek için geçmiş verileri kullanma sürecidir. Bu algoritma; makine öğrenimini (Machine Learning), veri madenciliğini ve temel istatistikleri birleştirir. Hisse senedi piyasaları ve kredi puanlaması tahmine dayalı analizin uygulandığı iki ana kategoridir. Netflix ve You Tube da dahil olmak üzere çeşitli internet ortamlarındaki öneri motorları sistemleri de bu kategoriye girer. Tıpta ise prediktif analiz modelleri kullanılarak hasta sonuçlarını tahmin etmede yaygın olarak kullanılmaktadır.

4. Makine Öğrenimi (Machine Learning)

Makine öğrenimi (MÖ), algoritmalardan ve verilerden kalıplar çıkararak istatistiksel modeller ortaya koyan bir yapay zeka alt dalıdır. Makine öğrenmesi; makinelerin verileri çıkararak bunları öğrenmesini, verileri tespit etmek için öğretilebilir desenlerin ortaya konulmasını ve makinelerin kendi başlarına hesaplama yapmasını sağlamıştır. MÖ, makinelerin bilgi üretme yeteneğine sahip olduğunu kanıtlamaktadır. Bazı dik-

kat çekici MÖ sistemleri arasında; elektronik posta spam filtreleri, metin ve ses içeren tanıma yazılımları ve internet arama motorları sayılabilir.

5. Yapay Sinir Ağları ve Derin Öğrenme (Deep Learning)

MÖ'nün bir alt alanı olan Yapay Sinir Ağları (ANNs), biyolojik sinir sistemlerinden ilham almıştır ve birçok yapay zeka uygulamasında büyük önem kazanmıştır. Sinir ağları, basit hesaplama birimleri olan ve nöronlara benzeyen katmanlarda sinyalleri işler. Daha sonra bu nöronlar arasındaki bağlantılar ağ, desen-görüntü tanıma, veri sınıflandırması gibi görevlere karşılık gelen farklı parametrelerle işlenir. Sonuçta oluşan giriş–çıkış haritaları öğrenilerek ağırlıklarına göre sınıflandırılır. Önemli katmanlara sahip böyle bir sinir ağına derin öğrenme ağı denir. Bu ağda verilerde bulunan gizli ve soyut temsilleri keşfetmeye yardımcı olan çok katmanlı bir yığılmış nöron kaskadı vardır. İlk katmanda işlenen verilerden elde edilen çıktılar bir sonraki katmana aktarılarak son katmana kadar devam ettirilir. Bu aktarmalar esnasında da, derin öğrenme gerçekleşir. Sonuç olarak, farklı katmanlardan geçirilen veriler daha rafine olmuş özellikler kazanır.

ÜROLOJİDE YAPAY ZEKA UYGULAMALARI

I. Teşhis Amaçlı

Yapay zekanın amacı, hastalık teşhis süreçlerini otomatikleştirmek ve tahmin doğruluğunu arttırmaktır. Bu amaçla, yapay zekanın kullanıldığı başlıca ürolojik hastalıklar şu şekildedir:

Prostat Kanseri

Elektronik tıbbi veri tabanlarından, hastaların edinilen klinikopatolojik verileri, yapay zeka uygulamaları için en değerlendirilebilir ve yaygın olarak kullanılan verilerdir. Kim ve arkadaşları; yaptıkları bir çalışmada, organ sınırlı prostat kanseri ve organ sınırlı olmayan hastalığı tahmin etmek için 944 Koreli hastanın klinik ve patolojik verilerini kullanarak, bir dizi makine öğrenimi algoritmasını eğitti (5). Makine öğrenimi algoritmaları, sürekli olarak %69-75'lik bir tahmin doğruluğu elde etti. Aynı veri tabanını kullanarak oluşturulan Partin tablolarıyla bu algoritmalar karşılaştırıldığında, Partin tablolarında yalnızca %66 doğruluk oranı tespit edildi. Bu çalışma, bireysel bir hasta kohortuna özgü prediktif sonuçlar ortaya konulması bakımından, makine öğrenimi algoritmalarının geleneksel öngörü modellerine göre geliştirilmiş bir avantaja sahip olduğunu göstermiştir.

Tıbbi görüntüleme tekniklerindeki (Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), ultrasonografi tabanlı doku tipleme tekniği) ilerlemeler, buna bağlı olarak görüntüleme verilerinde artış, araştırmacıları prostat kanseri teşhisini ve tıbbi görüntüleme evrelendirmesini otomatikleştirmek amacıyla yapay zeka kullanan yaklaşımlara yöneltmektedir. Bu amaçla yapılan bazı çalışmalarda prostat kanserini teşhis veya Gleason skorlarını tahmin etmek amacıyla multiparametrik MRG'den elde edilen radyomik özelliklerin kullanıldığı yapay zeka algoritmaları geliştirildi

(6-9). Buna göre, yapay zekanın büyük verilerden öğrenme yeteneği sayesinde, doğrulama yönünden tek veya sınırlı sayıda bir metriğe dayanan mevcut tanı kriterlerine göre, yapay zeka daha fazla üstünlük sağlamıştır. Algohary ve arkadaşları, makine öğrenimi algoritmalarını prostat görüntüleme raporları ve patoloji sonuçlarıyla karşılaştırdılar (6). Makine öğrenimi modellerinin MRG negatif -biyopsi pozitif ve MRG pozitif -biyopsi negatif hastalar için sırasıyla %33-80 ve %30-60 oranlarında genel doğruluk artışı sağladığını gösterdiler. Fehr ve arkadaşları, makine öğrenimi algoritmalarının Gleason 6-7 ayırımı veya 3+4 ile 4+3'ü ayırmada unimodal sınıflandırıcılara göre daha yüksek doğruluğa sahip olduğunu buldu (9). Prostat kanseri tanısında kullanılan histopatolojik Gleason skorlaması oldukça zaman alıcı bir süreç olması yanında, patologların subjektif ön yargılarından etkilenme potansiyeline sahip bir puanlama sistemidir. Dijital patoloji, bilgisayarlı görüntü işlemesi kullanılarak sayısallaştırılmış doku örneği görüntülerinin analiz edilmesi ve yorumlanmasıyla otomatik ve standartlaştırılmış patolojik teşhise olanak tanıyan bir yöntemdir. Kwak ve arkadaşları, prostat kanserini tespit etmek için farklı çözünürlükte sayısallaştırılmış patoloji görüntülerinden geliştirdikleri bir yapay zeka algoritmasını tanıttı (10). Segmentli prostat örnek görüntülerini kullanan bu algoritma, prostat kanserini tespit etmede %97'nin üzerinde bir doğruluk elde etti. Aynı grup derin öğrenmeyle eğitildi ve kanseri tespit etmek için bu kez prostat epitel hücrelerinin nükleer morfolojik özellikleri kullanıldı (11). Derin öğrenme algoritması, prostat kanserini tanımlamada nükleer mimari özellikleri kullanan diğer tanı yaklaşımlarından daha iyi performans gösterdi. Nguyen ve arkadaşları, prostat kanserinde Gleason derecelendirmesini otomatikleştirmek amacıyla bir makine öğrenimi sınıflandırıcısı eğitti. Bu sınıflandırıcı, kanser dışı vakalarda yüzde 97 ve kanser vakalarında yüzde 87 başarı oranlarıyla, epitel dokusunu stromal dokudan ayırt edebildi. Ek olarak, diğer bir çalışmada 5 adet histomorfolojik özelliğin kullanıldığı bir makine öğrenimi sınıflandırıcısı, Gleason 3'ü Gleason 4'den ayırmada yüzde 82 oranında başarı sağladı (12).

Ürotelyal Kanserler

Prostat kanserine benzer şekilde, yapay zeka algoritmalarının yardımıyla ürotelyal kanseri tespit etmek için radyolojik görüntüler ve idrardaki metabolik belirteçler kullanıldı. Xu ve arkadaşları, mesane tümörü ile mesane duvarı dokusunu ayırt etmek için multiparametrik MRG'nin radyomik özelliklerinden oluşturdukları bir yapay zeka algoritmasını eğittiler (13). Garapati ve arkadaşları, mesane kanseri evresini tahmin etmek için bilgisayarlı tomografi (BT) ürografiden elde ettikleri görüntülerden yararlandılar (14). Yazarlar, bu radyomik özellikleri kullanarak oluşturdukları yapay zeka algoritmalarının tahminde yüzde 70–90 oranlarında bir başarı elde ettiğini göstermişlerdir. Bazı araştırmacılar idrardaki metabolik belirteçleri kullanarak maligniteyi tespit etmek amacıyla yapay zeka algoritmalarını eğittiler. Shao ve arkadaşları, bu amaçla idrar metabolik belirteçlerini kullanarak geliştirdikleri "karar ağaçları" yapay zeka algoritmasıyla %76.6 doğruluk, %71.88

duyarlılık ve %86.67 oranlarında özgüllük elde ettiler (15).

Böbrek Kanseri

Renal hücreli kanserin (RCC) erken dönemde teşhisi, başarılı bir tedavi yönetiminin anahtarıdır. Ancak klinik olarak bunu yakalamak zor olabilir. Zheng ve arkadaşları; nükleer MRG bazlı bir serum metabolik biyobelirteç kümesi kullanarak, RRC'yi teşhis etmeye çalıştı. Bu çalışmada araştırmacılar ilk olarak serum metabolitlerini 'sağlıklı' veya 'RCC' olarak kümeleyerek etiketlemek için derin öğrenme algoritmasını kullandılar. Daha sonra buradan elde edilen bilgilerle, hastalarda RCC tanısı tahmin edilmeye çalışıldı. Ek olarak, bu çalışmada RCC nedeniyle nefrektomi yapılan hastalar yine derin öğrenme yardımıyla değerlendirildi (16). Başlangıçta, model tarafından 'RCC' olarak etiketlenen hastalar nefrektomi uygulandıktan sonra 'sağlıklı' olarak tahmin edildi. Hayfler ve arkadaşları benign ve malign böbrek dokusunu intraoperatif olarak ayırt etmek için kısa dalga Raman spektroskopisini kullandı. Bu amaçla RCC ve normal doku örnekleri için Raman spektrumlarını kullandıkları bir modeli eğittiler. Bu yapay zeka modelinin ameliyat sırasında elde edilen frozen biyopsi örnekleriyle karşılaştırıldığında, daha yüksek oranda normal ve kanserli doku ayırımı yaptığı tespit edildi (17).

Veziko-Üreteral Reflü ve Hidronefroz

Klinik olarak anlamlı hidronefroz ve veziko-üreteral reflüyü (VUR) saptamak için renal sintigrafik görüntülemelere yapay zeka algoritmaları uygulanarak yapılan bir çalışmada, Blum ve arkadaşları, renogram fazına bir makine öğrenmesi modelini eğittiler (18). Sonuçta, klinik olarak anlamlı bir tanısal hidronefroz doğruluğunu sintigrafik yarı zamanlı ve 30 dakikalık klerens sonuçlarıyla karşılaştırdıklarında, modelin önemli ölçüde üstünlük sağladığını bildirdiler. Cerrolaza ve arkadaşları, üst üriner sistem obstrüksiyonunu tahmin etmek için ultrasonografik görüntülerden yararlandıkları bir makine öğrenmesi modelini eğittiler (19). Logvinenko ve arkadaşları, voiding sistoüretrogramda VUR'u tahmin etmek için ultrasonografi bulgularını kullanıldılar (20). Bu çalışmalarda araştırmacılar yapay zeka modelinin klasik çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre biraz daha iyi performans gösterdiği sonucuna varmışlardır.

II- Sonuç Tahmin Etme Amaçlı

Hasta sonuç tahmini modellemesi, bireyselleştirilmiş hasta sonuçlarının tahmin edilmesi için verileri analiz ederek çeşitli matematiksel modellerin geliştirilmesine dayanır. Bu modeller geleneksel istatistiksel tekniklere veya yapay zeka tekniklerine dayanabilir. Yapay zeka yaklaşımları, klinik ve biyolojik verilerde yaygın olan kesinliği ve belirsizliği yönetme yeteneğine sahiptir. Bu nedenle, geleneksel istatistiksel teknikler için çok büyük veya karmaşık olan büyük verilerin işlenmesinde daha etkilidir (21).

Prostat Kanseri

Sonuç tahmininde yapay zeka algoritmalarını kullanarak eğitmek için prostat kan-

serli hastaların klinikopatolojik verileri yaygın olarak kullanılmaktadır. Wong ve arkadaşları, radikal prostatektomi sonrası erken biyokimyasal nüksü tahmin etmede klinikopatolojik verilere dayanan hastaya özgü makine öğrenimi algoritmalarını geliştirdiler (21). 338 hasta kullanılarak eğitilen üç makine öğrenimi algoritması %95-98 doğruluk oranları elde etti. Elde edilen sonuçlar klasik "Cox" regresyon analizi ile karşılaştırıldığında, bu üç makine öğrenimi algoritmasının daha üstün tahmin performans gösterdiği bildirildi. Histopatolojik veriler, radyolojik görüntüler ve doku gen profilinin birlikte kullandığı çalışmalarda, bu verilerle eğitilmiş yapay zeka algoritmalarının klasik multivaryans istatistiksel analizlerle kıyaslandığında daha iyi performansa sahip olduğu gösterilmiştir (23-27). Hasta faktörlerinin yanı sıra, cerrahın teknik becerileri de hastanın cerrahi sonuçlarını etkiler. Hung ve ark., robotik radikal prostatektomi sonrası hastaların hastanede kalış süresi ve idrar inkontinasının iyileşme süresini tahmin etmek için makine öğrenimi ile derin öğrenme algoritmalarını birlikte geliştirdiler (28,29). Makine öğrenimi algoritması, hastanede kalış süresini tahmin etmede %87.2 doğruluk elde ederken, derin öğrenme modeli inkontinansın süresini tahmin etmede 0.6 C indeks doğrusuna sahipti. Bu her iki çalışma fizibilite özelliğinde ve daha bebeklik döneminde olmalarına rağmen, yapay zeka uygulamalarının cerrahi performans değerlendirilmesinde ve kişiselleştirilmiş hasta sonuç tahmininde önemli rol oynayabileceğini göstermektedir.

Ürotelyal Kanserler

Ürotelyal kanserler, yüksek nüks oranına sahip olan ciddi ürolojik malignitelerdir. Kanser nüksünü ve hasta sağ kalımını tahmin etmek için çeşitli çalışmalarda yapay zeka algoritmaları geliştirilmiştir. Lam ve arkadaşları, klinikopatolojik verileri kullanarak, Wang ve arkadaşları ise, radikal sistektomi sonrası verileri kullanarak 5 yıllık sağkalım oranlarını tahmin etmek için bir dizi yapay zeka algoritması geliştirdiler (30,31). Bu çalışmalardan elde edilen yapay zeka verilerinin, 5 yıllık sağkalımda klasik lojistik regresyon ile elde edilen istatistiksel verilerle uyumlu olduğu belirlendi. Sapre ve arkadaşları, mesane kanserini tespit etmek için takipteki hastaların idrarlarından elde edilen mikro RNA örnekleriyle bir makine öğrenimim sınıflandırıcısı geliştirdiler (32). Bu sınıflandırıcı, yüzde 80–90 oranında klinik olarak anlamlı bir hastalık tespit etti ve sistoskopi ihtiyacını %30 azalttı. Bartsch ve arkadaşları, invaziv olmayan mesane kanserinde nüks oranını tahmin etmek için gen ekspresyon profilini kullandıkları bir yapay zeka algoritmasını tanıttı (33). Tüm bu çalışmalar gelecekte ürotelyal karsinom tedavisinde yapay zekanın sahip olacağı büyük öneme işaret etmektedir.

Ürolitiyazis

Perkütan nefrolitotomi (PNL) ve şok dalga litotripsi (SWL), ürolitiyazis tedavisinde yaygın olarak kullanılan tedavi seçenekleridir. Bununla birlikte, bu yöntemlerdeki başarı oranları büyük ölçüde değişkenlik göstermekte ve tedaviler başarısız olduğunda diğer başka tedaviler gerekebilmektedir.

Aminsharifi ve arkadaşları, PNL'den sonra taşsızlık oranını %82.8 ve tekrar PNL gereksinimini ise %97.7 doğrulukla tahmin eden bir derin öğrenme algoritması geliştirdiler (34). Mannil ve arkadaşları, beş farklı yapay zeka modeli kullandıkları çalışmalarında SWL'nin başarısını tahmin etmek amacıyla vücut kitle indeksini, başlangıç taş boyutu ve taşa olan mesafeyi birlikte ortaya koyan üç boyutlu BT görüntülerini kullanıldılar (35). Bu beş yapay zeka algoritmasını test eden yazarlar, sadece hasta özellikleri kullanıldığında yüzde 58'lik bir doğruluk değeri elde edilmesine karşın, bu parametrelerin birlikte kullanıldığı modelde oranın yüzde 79 ile 85 arasında değiştiğini bildirdiler. Diğer başka bir çalışmada, SWL başarısı için gerekli şok dalgalarının sayısını tahmin etmede yine üç boyutlu BT analizleri kullandı (36). Doğrusal regresyon ve basit doğrusal regresyon testleriyle karşılaştırıldığında, yapay zeka gerekli şok dalgalarının sayısını tahmin etmede en yüksek doğruluğa sahipti.

III-Tedavi Planlaması Amaçlı

Prostat Kanseri Radyoterapisi

Prostat kanserinde bir tedavi seçeneği olan brakiterapi, nispeten terapiste bağlı bir manuel tedavi planlamasını gerektirmektedir. Çalışmalarda, brakiterapi tedavi planlarını otomatik olarak elde etmek için makine öğrenimi algoritmaları kullanıldı. Makine öğrenimi algoritmasında planlama süresi istatistiksel olacak derecede daha kısaydı (0.8'e 17.9 dk; P = 0.002), ancak dozimetri ölçümleri yönünden ise brakiterapistinkine benzer sonuçlar üretti (38). Prostat kanserinin eksternal radyoterapisi sırasında, uygun dozun ayarlanması iç organların hareketi ve uygun olmayan hasta pozisyonu gibi çeşitli geometrik belirsizliklere bağlı olabilmektedir. Bu belirsizlik nedeniyle hastalarda geç radyasyon hasarı ortaya çıkabilmektedir. Bu sorunu çözmek için Guidi ve arkadaşları, eksternal radyoterapi planlarını optimize etmek ve yanlış hasta hazırlanmasını tespit etmek için yapay zeka sistemleri geliştirdi. Radyoterapinin planlanma aşaması ve tedavi sırasında elde edilen BT görüntüleriyle eğitilen yapay zeka sistemleri, bireyselleştirilmiş bir adaptif tedavi yaklaşımı ortaya koyarak radyoterapiden hastaların daha fazla fayda görmesini sağlayacak bir yaklaşım ortaya koydular (39).

Kanser İlaç Seçimi

Kanser tedavisi için etkili ilaçların seçiminde yapay zeka tekniklerinin de rolü vardır. Bir makine öğrenimi algoritmasını kullanarak, Saeed ve arkadaşları, kastrasyona dirençli prostat kanseri hücrelerinde kantitatif fenotipik analizler yaptı ve kanser hücrelerinin klinik olarak kanser ilaçlarına tepkisini test ettiler (40). Bu çalışmada; bir Bcl-2 inhibitörü olan venetoklaks, kastrasyona dirençli prostat kanserinde, kanser hücrelerini yok etmek için en güçlü kansere özgü ilaç olarak tanımlandı.

Sonuç

Yapay zeka, ürolojik hastalıklarla ilişkili heterojen veri kümelerine yönelik çeşitli uygulamalar ortaya koymaktadır. Yapay zeka algoritmalarının ürolojide tanı ve prognoz süreçlerini önemli ölçüde ve başarılı bir

şekilde artırabileceği, prognoz tahmini ve tedavi planlamasına da katkısı olabileceği bilimsel bir gerçek olarak önümüzde durmaktadır. Sağlık hizmetlerinin her aşamasında çok büyük veri üretimi söz konusudur (Elektronik tıbbi kayıtlar, görüntüleme sonuçları, patoloji ve laboratuvar sonuçları, genomik profiller vs.). Veriler büyüdükçe, geleneksel istatistiklerle yorumlama yapmak, hesaplanan sonuçlar yönünden sınırlı kalıpları ve veri ilişkilerini ortaya çıkarmaktadır. Oysa ki, yapay zeka büyük verileri öğrenmede büyük bir esnekliğe ve yeteneğe sahiptir. Yapay zeka, farklı veri türlerini, veri alanlarını ve kaynaklarını kullanarak, eksik veriler olsa bile bunlardan değerli sonuçlar üretebilme kapasitesine sahiptir (41). Derin öğrenme yöntemleri, verileri modellerken minimum varsayımlarda bulunur ve bu nedenle de çıktıların her zaman doğrusal veya doğrusal olmayan olarak dönüştürüldüğü istatistiksel yöntemlere göre çok daha iyi tahminler yapar. Ayrıca, derin öğrenme teknikleri büyük boyutlardaki verilerle (yani çok sayıda kovaryasyona sahip veriler) başa çıkmak için tasarlanmıştır. Geleneksel istatistiksel yöntemlerin çoğu, düşük boyutlu ve küçük veri kümeleri için daha uygundur. Doğru bir şekilde inşa edildiğinde, yapay zeka modelleri standart istatistiksel yöntemlere göre daha üstün doğruluk sağlamaktadır. Böylece hastalıkların teşhisi ve sonuçların güvenilir bir şekilde tahmin edilmesine, verilerin daha kapsamlı ve esnek bir şekilde sorgulanmasına izin verebilir. Ayrıca, yapay zeka tıbbi değerlendirme süreçlerinde insan becerisine, önyargıya ve prosedür hatalarına dayanan olumsuzlukları ortadan kaldırır. Bu nedenle, yapay zeka modeline dayalı tahminler klinisyenleri erken, doğru ve bireyselleştirilmiş karar verme yeteneğiyle donatabilir.

Bu avantajlarına rağmen, yapay zeka herhangi bir soruya çözüm olarak kullanılamaz. Geleneksel istatistiklerin daha iyi performans gösterdiği veya ek olarak yapay zekanın kullanıldığı fakat sonuçları iyileştirmediği bazı durumlar da vardır. Kattan ve arkadaşlarının; makine öğrenimi algoritması kullanarak, RCC ameliyatı sonrası 601 hastadan, eksternal radyoterapi yapılmış prostat kanserli 1042 hastadan ve brakiterapi yapılmış 920 prostat kanserli hastadan elde ettikleri geniş ürolojik verileri içeren bir çalışmada, Cox regresyon analizi, makine öğrenimiyle karşılaştırıldığında daha üstün tahminler sağlamıştır (42). Dolayısıyla yapay zeka modellerinin performansı da verilerin kalitesine, miktarına, çeşitliliğine ve yoğunluğuna bağlıdır. Aynı şey geleneksel istatistiksel modeller için de geçerlidir. İyi inşa edilmiş bir geleneksel model, kötü inşa edilmiş bir makine öğrenimi modelinden daha iyi performans gösterebilir ve bunun tersi de geçerlidir. Yapay zeka algoritmaları ile ilgili bir diğer önemli sorun da yorumlanabilmeleriyle ilgilidir (43). En gelişmiş yapay zeka algoritmaları bile içeriğinde bir klinisyenin yorumlaması ve anlaması zor olan, doğrusal olmayan yanıt fonksiyonları oluşturur. Örneğin, derin öğrenme yöntemlerinin çeşitli alanlarda gösterdikleri mükemmel performans, nasıl çalıştıkları konusunda bir bilgi eksikliği varsa, onları bir kara kutu gibi gösterebilmektedir. Bu nedenle, bu sistemlerin performansı teorik değil, ampiriktir. Bu yöntemlerin pratikte kullanılması veya bu tür sistemlerin tavsiyelerine göre hareket etme riski, sahip oldukları parlak potansiyelle-

rine ve istatistiksel doğruluklarına rağmen zorluklarla dolu olabilmektedir.

Ürolojik hastalıklarda yapay zeka uygulaması ile ilgili çalışmaların çoğunda çeşitli sınırlamalar vardır. İlk olarak, bu çalışmalarda nicel analiz yapmayı zorlaştıran tasarımlar (yapay zeka algoritmaları, yapay zeka eğitimi ve gözlemlenen son nokta gibi) nedeniyle çeşitli farklılıklar ortaya çıkabilmektedir. İkincisi, bu çalışmalar harici doğrulamadan yoksundur ve bu nedenle sonuçları diğer veri kümeleriyle genelleştirilmek zor olabilmektedir. Buna ek olarak, bazı çalışmalarda sadece tanı, sonuç tahmini veya tedavi planlamaları için yapay zeka uygulamaları geliştirilmiştir. Fakat bu çalışmalarda yapay zeka, karşılaştırma yeteneğimizi sınırlayan geleneksel istatistikler, analizler veya modellerle karşılaştırılmamıştır. Yapay zekanın, geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığı çalışmalarda ise yapay zekanın daha fazla doğruluğa sahip olduğu ortaya konulmuştur. Geleneksel istatistiksel analiz ve yöntemler sadece sınırlı sayıda veriden eğitim özelliğine izin verirken, yapay zeka tam tersine büyük verileri işleyerek daha fazla sayıda eğitim özelliği ile eğitilebilmektedir.

Yapay zeka teknolojileri sağlık hizmetlerinde büyük ilgi görmesine karşın, gerçek hayatta ki uygulamaları hala engellerle karşı karşıyadır. Bunlardan ilki, kalite ve kontrol ile ilişkili olan düzenlemelerdir. Mevcut düzenlemeler, yapay zeka sistemlerinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için gerekli standartlardan yoksundur. ABD Gıda ve İlaç İdaresi, yapay zeka sistemlerini değerlendirmek amacıyla ilk kılavuzu yayınlamıştır (44). Bu kılavuz klinik olarak uyarlanabilir bir yapay zeka tasarımının performansını değerlendirmede kanıta dayalı bilimsel bir yol gösterici olarak kabul edilebilir. İkinci engel, veri alışverişi ve yapay zeka sisteminin harici doğrulamasından kaynaklanan sıkıntılardır (45). Yapay zeka sistemlerinin doğruluğunu ve faydasını en üst düzeye çıkarmak için daha fazla sayıdaki klinik çalışmalardan ve doğrulamalardan elde edilecek verilerle sürekli olarak eğitilmeleri gerekmektedir. Gelecekte, daha büyük tıbbi veri tabanlarının ortaya çıkması ve yapay zeka tekniklerinin geliştirilmesiyle, teşhis, tedavi ve prognoz açılarından hasta bazında bireyselleştirilmelerin mümkün olabileceği, yeni hastalık kalıpları öneren veya tedavi yanıtlarını bildiren karmaşık sistemler geliştirilmesinin gündeme gelebileceğini öne sürmek çok da fazla iddialı olmayacaktır. Yapay zeka gelecektir ve ileride tüm hekimlerin işlerini kolaylaştıracaktır. Bu nedenle şimdiden bu alana yönelmek ve yapay zeka öğrenmek hekimler için kaçınılmaz gibi durmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Beam AL, Kohane IS. Big data and machine learning in health care. JAMA 2018; 319: 1317–8
2. Kanagasingam Y, Xiao D, Vignarajan J et al. Evaluation of artificial intelligence-based grading of diabetic retinopathy in primary care. JAMA Netw Open 2018; 1: e182665
3. Drouin SJ, Yates DR, Hupertan V, Cussenot O, Roupret M. A systematic review of the tools available for predicting survival and managing patients with urothelial carcinomas of the bladder and of the upper tract in a curative setting. World J Urol 2013; 31: 109–16
4. Hung AJ, Chen J, Gill IS. Automated performance metrics and machine learning algorithms to measure surgeon performance and anticipate clinical outcomes in robotic surgery. JAMA Surg 2018; 153: 770–1
5. Kim JK, Yook IH, Choi MJ et al. A performance comparison on the machine learning classifiers in

predictive pathology staging of prostate cancer. Stud Health Technol Inform 2017; 245: 1273
6. Algohary A, Viswanath S, Shiradkar R et al. Radiomic features on MRI enable risk categorization of prostate cancer patients on active surveillance: preliminary findings. J Magn Reson Imaging 2018; 48: 818–28
7. Ginsburg SB, Algohary A, Pahwa S et al. Radiomic features for prostate cancer detection on MRI differ between the transition and peripheral zones: preliminary findings from a multi-institutional study. J Magn Reson Imaging 2017; 46: 184–93
8. Merisaari H, Movahedi P, Perez IM et al. Fitting methods for intravoxel incoherent motion imaging of prostate cancer on region of interest level: repeatability and Gleason score prediction. Magn Reson Med 2017; 77: 1249–64
9. Fehr D, Veeraraghavan H, Wibmer A et al. Automatic classification of prostate cancer Gleason scores from multiparametric magnetic resonance images. Proc Natl Acad Sci USA 2015; 17: E6265–73
10. Kwak JT, Hewitt SM. Multiview boosting digital pathology analysis of prostate cancer. Comput Methods Programs Biomed 2017; 142: 91–9
11. Kwak JT, Hewitt SM. Nuclear architecture analysis of prostate cancer via convolutional neural networks. IEEE Access 2017; 5: 18526–33
12. Nguyen TH, Sridharan S, Macias V et al. Automatic Gleason grading of prostate cancer using quantitative phase imaging and machine learning. J Biomed Opt 2017; 22: 36015
13. Xu X, Zhang X, Tian Q et al. Three-dimensional texture features from intensity and high-order derivative maps for the discrimination between bladder tumours and wall tissues via MRI. Int J Comput Assist Radiol Surg 2017; 12: 645–56
14. Garapati SS, Hadjiiski L, Cha KH et al. Urinary bladder cancer staging in CT urography using machine learning. Med Phys 2017; 44: 5814–23
15. Shao CH, Chen CL, Lin JY et al. Metabolite marker discovery for the detection of bladder cancer by comparative metabolomics. Oncotarget 2017; 8: 38802–10
16. Zheng H, Ji J, Zhao L et al. Prediction and diagnosis of renal cell carcinoma using nuclear magnetic resonance-based serum metabolomics and self-organizing maps. Oncotarget 2016; 7: 59189–98
17. Haifler M, Pence I, Sun Y et al. Discrimination of malignant and normal kidney tissue with short wave infrared dispersive Raman spectroscopy. J Biophotonics 2018; 11: e201700188
18. Blum ES, Porras AR, Biggs E et al. Early detection of ureteropelvic junction obstruction using signal analysis and machine learning: a dynamic solution to a dynamic problem. J Urol 2018; 199: 847–52
19. Cerrolaza JJ, Peters CA, Martin AD, Myers E, Safdar N, Linguraru MG. Quantitative ultrasound for measuring obstructive severity in children with hydronephrosis. J Urol 2016; 195: 1093–9
20. Logvinenko T, Chow JS, Nelson CP. Predictive value of specific ultrasound findings when used as a screening test for abnormalities on VCUG. J Pediatr Urol 2015; 11: 176.e1–7
21. Cosma G, Brown D, Archer M, Khan M, Pockley AG. A survey on computational intelligence approaches for predictive modeling in prostate cancer. Expert Syst Appl 2017; 70: 1–19
22. Wong NC, Lam C, Patterson L, Shayegan B. Use of machine learning to predict early biochemical recurrence after robot-assisted prostatectomy. BJU Int 2019; 123: 51–7
23. Harder N, Athelogou M, Hessel H et al. Tissue phenomics for prognostic biomarker discovery in low- and intermediate-risk prostate cancer. Sci Rep 2018; 8: 4470
24. Zhang YD, Wang J, Wu CJ et al. An imaging-based approach predicts clinical outcomes in prostate cancer through a novel support vector machine classification. Oncotarget 2016; 7: 78140–51
25. Shiradkar R, Ghose S, Jambor I et al. Radiomic features from pretreatment biparametric MRI predict prostate cancer biochemical recurrence: Preliminary findings. J Magn Reson Imaging 2018; 48: 1626–36
26. Zhang S, Xu Y, Hui X et al. Improvement in prediction of prostate cancer prognosis with somatic mutational signatures. J Cancer 2017; 8: 3261–7
27. Lalonde E, Ishkanian AS, Sykes J et al. Tumour genomic and microenvironmental heterogeneity for integrated prediction of 5-year biochemical recurrence of prostate cancer: a retrospective cohort study. Lancet Oncol 2014; 15: 1521–32
28. Hung AJ, Chen J, Che Z et al. Utilizing machine learning and automated performance metrics to evaluate robot-assisted radical prostatectomy performance and predict outcomes. J Endourol 2018; 32: 438–44
29. Hung AJ, Chen J, Ghodoussipour S et al. A deep-learning model using automated performance metrics and clinical features to predict urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. BJU Int 2019; 124: 487–95
30. Lam KM, He XJ, Choi KS. Using artificial neural network to predict mortality of radical cystectomy for bladder cancer. 2014 International Conference on Smart Computing (SMARTCOMP), Hong Kong, 2014:201–7
31. Wang G, Lam KM, Deng Z, Choi KS. Prediction of mortality after radical cystectomy for bladder cancer by machine learning techniques. Comput Biol Med 2015; 63: 124–32

32. Sapre N, Macintyre G, Clarkson M et al. A urinary microRNA signature can predict the presence of bladder urothelial carcinoma in patients undergoing surveillance. Br J Cancer 2016; 114: 454–62
33. Bartsch Jr G, Mitra AP, Mitra SA et al. Use of artificial intelligence and machine learning algorithms with gene expression profiling to predict recurrent nonmuscle invasive urothelial carcinoma of the bladder. J Urol 2016; 195: 493–8
34. Aminsharifi A, Irani D, Pooyesh S et al. Artificial neural network system to predict the postoperative outcome of percutaneous nephrolithotomy. J Endourol 2017; 31: 461–7
35. Mannil M, von Spiczak J, Hermanns T, Poyet C, Alkadhi H, Fankhauser CD. Three-dimensional texture analysis with machine learning provides incremental predictive information for successful shock wave lithotripsy in patients with kidney stones. J Urol 2018; 200: 829–36.
36. Mannil M, von Spiczak J, Hermanns T, Alkadhi H, Fankhauser CD. Prediction of successful shock wave lithotripsy with CT: a phantom study using texture analysis. Abdom Radiol (NY) 2018; 43:1432–8
37. Nouranian S, Ramezani M, Spadinger I, Morris WJ, Salcudean SE, Abolmaesumi P. Learning-based multi-label segmentation of transrectal ultrasound images for prostate brachytherapy. IEEE Trans Med Imaging 2016; 35: 921–32
38. Nicolae A, Morton G, Chung H et al. Evaluation of a machine-learning algorithm for treatment planning in prostate low-dose-rate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017; 97: 822–9
39. Guidi G, Maffei N, Vecchi C et al. Expert system classifier for adaptive radiation therapy in prostate cancer. Australas Phys Eng Sci Med 2017; 40: 337–48
40. Saeed K, Rahkama V, Eldfors S et al. Comprehensive drug testing of patient-derived conditionally reprogrammed cells from castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2017; 71: 319–27
41. Pedersen AB, Mikkelsen EM, Cronin-Fenton D et al. Missing data and multiple imputation in clinical epidemiological research. Clin Epidemiol 2017; 9: 157–66
42. Kattan MW. Comparison of Cox regression with other methods for determining prediction models and nomograms. J Urol 2003; 170: S6–9
43. Hung AJ. Can machine-learning algorithms replace conventional statistics? BJU Int 2019; 123: 1
43. Ribeiro MT, Singh S, Guestrin C. Why should I trust you? Explaining the prediction of any classifier. In: Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and data Mining: ACM; 2016: 1135–44
44. Graham J. Artificial Intelligence, Machine Learning, and the FDA. 2016. Available at: https://www.forbes.com/sites/theapothecary/2016/ 08/19/artificial-intelligence-machine-learning-and-the-fda/#4aca26121aa1. Accessed June 2017
45. Jian Chen, Daphne Remulla, Jessica H. Nguyen, Aastha, Yan Liu, Prokar Dasgupta and Andrew J. Hung. Current status of artificial intelligence applications in urology and their potential to influence clinical practice.BJU Int, 2019; Jun 20. doi: 10.1111/bju.14852.

Dizin

A

Abdominal sakrokolpopeksi, 449
Abirateron, 707, 710, 718, 721
Ablatif tedavi, 635
ACTH, 718, 1149, 1150, 1258, 1301, 1302, 1303, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309
ADH, 539, 1027, 1033
Adjuvan tedavi, 639, 780
Adrenal korteks, 1301
Adrenal medulla, 1301
Adrenal, 3, 4, 515, 620, 965, 994, 995, 997, 998, 1111, 1149, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1310, 1311, 1313, 1315, 1316, 1317, 1319, 1320, 1321, 1322, 1324, 1325, 1327, 1328, 1329, 1330
Adrenalektomi, 638, 995, 1325, 1328, 1329
Adrenalin, 177
Adrenokortikal kanser, 1315
ADT, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712
AJCC, 570, 641, 758, 763
Akromegali, 222
Akrozom, 226
Aktif izlem, 634, 680
Akut bakteriyel prostatit, 1244
Akut piyelonefrit, 1205
Akut rejeksiyon, 122, 1190
Akut sistit, 1210
Akut skrotum, 165, 1130, 1135
Aldosteron, 54, 76, 1303, 1316
Alfa redüktaz inhibitörleri, 666
Alfuzosin, 529, 532, 1270
Allograft, 1194
Alprostadil, 258, 302
Alt üriner sistem semptomları, 400, 530
Alt üriner sistem, 155, 156, 157, 158, 241, 390, 400, 469, 530, 1035, 1138, 1140, 1141
Amitriptilin, 476
Amonyum ürat, 840, 841
Amonyum ürat taşları, 840
Anastomoz kaçağı, 979, 1009, 1019
Anatrofik nefrolitotomi, 902
Androjen deprivasyon tedavisi, 181
Androjen replasmanı, 305
Androjen, 30, 181, 242, 305, 306, 369, 370, 373, 514, 705, 707, 708, 1044, 1046, 1149, 1153
Anejakülasyon, 232, 233
Anemi, 370, 468, 1164, 1165, 1174
Anestezi, 562, 753, 874, 918, 925, 1021, 1062, 1188
Anjiyotensin, 53, 54, 519
Anorgazmi, 42, 232
Antegrad skleroterapi, 338
Antenatal, 119, 510, 1056, 1075, 1101, 1102, 1116, 1151
Anterior kolporafi, 447
Antidepresanlar, 174, 299, 312, 476, 481, 1030, 1033
Antikolinerjikler, 1030, 1032, 1033
Antipsikotikler, 174, 240, 299
Apendiks testis, 165, 1129, 1131
Apomorfin, 308
Arteryel (yüksek akımlı) priapizm, 10
Artifisyel üriner sfinkter, 462
Asemptomatik bakteriüri, 499, 1202
Aşırı aktif mesane, 395, 399, 413, 421, 538, 1034, 1037

Ateroskleroz, 804
Atnalı böbrek, 23, 24, 838
Avanafil, 257
Axitinib, 648, 649, 650, 651
Azathioprine, 509

B

Bakteriüri, 69, 72, 1197
Barsak hazırlığı, 596
Bartholin, 289, 290
Basket kateter, 859
BCG, 477, 481, 566, 569, 580, 581, 582, 583, 589, 614, 936, 1219, 1221, 1223, 1262
Benign prostat hiperplazisi, 10, 453, 513, 527
Bevacizumab, 648
Bilgisayarlı tomografi, 59, 126, 346, 562, 587, 620, 727, 774, 828, 1101, 1172, 1293
Bipolar koter, 339
Böbrek, 3, 4, 6, 22, 34, 51, 52, 55, 60, 61, 68, 73, 74, 75, 82, 86, 93, 94, 107, 110, 117, 118, 120, 122, 123, 132, 135, 137, 143, 148, 150, 191, 194, 195, 196, 197, 198, 201, 235, 497, 498, 500, 503, 614, 616, 617, 621, 623, 629, 643, 644, 645, 646, 647, 649, 747, 752, 785, 788, 808, 813, 825, 826, 828, 846, 847, 848, 849, 864, 866, 870, 873, 876, 877, 882, 885, 895, 899, 900, 912, 913, 924, 940, 953, 991, 992, 1069, 1071, 1073, 1085, 1109, 1110, 1112, 1144, 1161, 1164, 1166, 1170, 1171, 1172, 1173, 1174, 1175, 1176, 1177, 1178, 1179, 1181, 1185, 1186, 1189, 1190, 1202, 1205, 1207, 1208, 1218, 1220, 1221, 1225, 1228, 1302, 1325, 1365, 1375
Böbrek fonksiyon testleri, 1205
Böbrek kistleri, 137, 1228
Böbrek nakli, 122, 1166, 1170, 1171, 1172, 1173, 1174, 1175, 1176, 1177, 1178, 1179, 1181, 1190, 1218
Böbrek yaralanmaları, 191
Böbrek yetmezliği, 503, 1202, 1225
Bosniak sınıflaması, 624
Bosniak, 92, 93, 116, 621, 623, 624, 626, 627, 969
Botulinum Toxin A, 309, 483, 1271
Bowman kapsülü, 20
Brakiterapi, 691
Brushite, 820
BT ürografi, 109, 110, 561, 562, 610, 617, 830, 831
BTA Stat, 71
Buck fasyası, 16
Bupropion, 308, 310, 311
Büyüme faktörleri, 518

C

Cabozantinib, 648, 649, 650, 651, 652
Cauda equina sendromu, 469
Cerrahi orşiopeksi, 1124
CHAARTED, 705, 708, 710, 712
Chlamydia trachomatis, 73, 169, 331, 1231, 1276, 1282, 1287
Cinsel işlev bozukluğu, 251, 296, 312, 313, 1253
Cinsiyet tayini, 1151
Conn sendromu, 1319
Cowper bezleri, 12
CRH, 222, 1302, 1303, 1307, 1308, 1309
Crohn hastalığı, 838
Cushing sendromu, 1304, 1307, 1308, 1309, 1315, 1319, 1320, 1322

D

Darifenasin, 420, 421, 422, 529
Dehidroepiandrosteron, 222, 1316
Desmopressin, 539, 540, 545, 1030, 1032, 1034
Detorsiyon, 168, 1133, 1134
Detrüsör, 38, 155, 157, 379, 403, 409, 1074, 1075
Dinamik böbrek sintigrafisi, 118
Direkt üriner sistem grafisi, 81
Disfonksiyonel işeme, 156, 159, 1039
Disparoni, 42, 295, 297
Diversiyon, 212, 597, 601, 853, 999, 1000
Diyet, 481, 665, 820, 839
Docataxel, 718, 720
Dolum fazı, 409, 1035
Donör nefrektomi, 1192
Donör, 970, 1179, 1181, 1182, 1183, 1184, 1185, 1192, 1194
Doxazosin, 544, 545
Duloksetin, 432
Dutasteride, 544, 546, 665, 668

E

Ejakülasyon, 224, 229, 230, 232, 293
Eksternal üretral sfinkter, 13
Ekstrakorporal şok dalga tedavisi (ESWT), 347

Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (SWL), 845, 846, 847, 848, 849, 850
Ektopik böbrek, 22
Elastografi, 98, 105
Embolizasyon, 143, 181, 197, 198
Embriyoloji, 1052
Embriyonel karsinom, 75, 731
EMG, 302, 408
Emisyon, 125, 126, 229, 587, 674, 728
Endokrin, 291, 299, 329, 330, 368, 745, 1044, 1121, 1151, 1315
Endotelin, 54
Enterik hiperoksalüri, 809
Enürezis, 39, 389
Enzalutamid, 707, 717, 719, 721
Epididim, 15, 221, 341, 363, 1220, 1221, 1223, 1226, 1228
Epididimit, 101, 165, 169, 170, 357, 1131, 1212, 1237, 1238, 1241
Epididimit/epididimoorşit, 170
Epididimoorşit, 1231, 1241
Epispadias, 1043, 1055, 1060, 1062, 1065
Erektil disfonksiyon, 41, 235, 245, 256, 257, 263, 279
Erkek infertilitesi, 318, 325, 331, 337
ESWL, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 853, 854, 873, 881, 899, 900, 903, 904, 905, 906, 909, 910, 911, 913, 914, 917, 924, 943, 971
Everolimus, 648, 651

F

Fenasetin, 608
Fenilketonüri, 66
Fentolamin, 308
Feokromasitoma, 1319, 1320, 1321, 1322, 1324
Fertilite, 1063, 1126, 1151
Fertilite, 183, 323, 331, 368, 745
Fertilizasyon, 29
Fesoterodin, 421, 422
Filibanserin, 303, 310, 311
Finasteride, 244, 544
Fistül, 73, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 492, 493, 1051
Flank, 42, 46, 900, 901, 903, 904, 1325
Fleksible üreterorenoskop, 857, 859
Flibanserin, 307, 308, 315
Floresan sistoskopi, 568
Floroskopi, 86, 87, 88, 408, 875
Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, 183, 347
Fotopletismografi, 302
Fournier gangreni, 165, 171, 358, 359
Fowler-Stephens orşiopeksi, 1126
FSH, 183, 220, 222, 249, 321, 322, 325, 326, 330, 331, 334, 335, 342, 343, 344, 368, 370, 706, 729, 1149, 1150
Fulgurasyon, 579

G

Gaz embolisi, 1015
Genital herpes, 1279
Gerota fasyası, 3, 5, 1325, 1326
GH, 650, 766, 915, 1077, 1107, 1109, 1110, 1268
Giriş kılıfı, 859
Gleason skor, 125, 129, 673, 680, 682, 683
Glomerüler filtrasyon, 21, 51, 73, 74, 120, 1027, 1161, 1162
GnRH, 183, 222, 330, 331, 332, 333, 343, 1125, 1126
Gonokoksik, 1213, 1276
Gubernakulum, 27, 356

H

Hamak teorisi, 382, 383
hCG, 330, 331, 332, 334, 335, 343, 373, 727, 729, 731, 733, 735, 736, 737, 757, 798, 1044, 1046, 1050, 1125, 1149, 1150
Hematüri, 39, 40, 71, 72, 193, 200, 400, 560, 561, 577, 927, 936, 1211
Henle kulpu, 52
Herpes, 41, 463, 1177, 1214, 1231, 1275, 1279, 1280, 1286
Hidrodistansiyon, 475, 481
Hidronefroz, 1074, 1099, 1100, 1102, 1140, 1375
Hidronefroz, 58, 59, 152, 498, 587, 612, 613, 622, 830
Hiperakut rejeksiyon, 122
Hiperaldosteronizm, 1309, 1310
Hiperoksalüri, 809, 818, 819, 840
Hiperprolaktinemi, 330, 331
Hiperürikozüri, 809
Hipogonadizm, 258, 318, 367, 370, 371, 375
Hipomagnezüri, 810
Hipositratüri, 807, 808, 819
Hipospadias, 26, 1043, 1045, 1047, 1048, 1051, 1052, 1112, 1345
Hipotalamus, 290

hMG, 330, 331, 332, 334, 335, 1125
Holmium:Yittrium–Aluminum–Garnet, 862

I-İ

İdrar, 9, 21, 35, 37, 38, 58, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 71, 72, 73, 80, 141, 157, 257, 380, 387, 388, 394, 396, 400, 401, 416, 425, 428, 456, 467, 498, 504, 505, 560, 561, 564, 565, 566, 577, 587, 597, 603, 702, 809, 815, 816, 817, 818, 819, 882, 927, 1019, 1036, 1068, 1131, 1137, 1149, 1150, 1192, 1203, 1204, 1206, 1207, 1208, 1209, 1210, 1211, 1213, 1222, 1223, 1246, 1249, 1259
İdrar analizi, 63, 428, 456, 1131, 1249
İdrar tetkiki, 1149, 1150
IGF-1, 519
İmipramin, 1030
İmmünoterapi, 591
İnguinal herni, 1055
İnguinal orşiektomi, 742
İnmemiş testis, 28, 1121, 1122, 1127
İnterseks, 1147
İnterstisyel sistit, 473, 479
İntraperitoneal rüptür, 208
İntravenöz piyelografi, 827, 1111, 1224
İntravezikal kemoterapi, 581
İşeme disfonksiyonu, 156, 465, 1036
İşeme günlüğü, 392, 428, 1028, 1034
İskemi, 503
İskemik priapizm, 35, 173, 174

J

Jeffs, 835, 1098
Jinekomasti, 45, 712, 726, 732

K

Kallman sendromu, 1108
Kalsiyum fosfat, 501, 819, 820
Kalsiyum oksalat, 805, 807, 819, 820
Kalsiyum oksalat monohidrat, 807, 819
Kalsiyum, 69, 75, 241, 348, 501, 645, 805, 807, 808, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 826, 839, 840, 1232
Kavernozografi, 186, 251
Kemik sintigrafisi, 125, 674
Kistik fibrozis, 323
Kılavuz tel, 875, 944
Klinefelter sendromu, 322, 330, 340, 342, 1107
Klomifen sitrat, 335, 343
Kök hücre, 284, 369
Kontinans, 1009
Kontinans, 35, 37, 379, 384, 399, 403, 413, 425, 457, 603, 690
Kontrast madde, 87, 93, 108, 111, 139, 194, 826, 1314
Korporal aspirasyon, 181
Korpus kavernozum, 778
Korpus spongiozum, 16
Koryokarsinom, 729, 731
Kriptorşidizm, 1045, 1121
Kriptorşidizm, 725, 732
Kristalizasyon, 804
Kronik bakteriyel prostatit, 1248, 1250, 1251
Kronik pelvik ağrı sendromu, 936, 1244, 1263
Kronik piyelonefrit, 819

L

Laparo-Endoskopik Tek Port Cerrahi, 972
Laparoskopik adrenalektomi, 1321
Laparoskopik cerrahi, 200, 953, 963, 989, 1013, 1014
Laparoskopik donör nefrektomi, 970, 1182, 1184
Laparoskopik pyelolitotomi, 903, 905
Laparoskopik radikal nefrektomi, 630, 965, 966
Laparoskopik üreterolitotomi, 903, 971
Lazer litotriptör, 859
LDH, 645, 729, 733, 735, 736, 757, 791, 795, 1246
Leadbetter, 1062, 1063, 1089, 1090, 1137, 1143, 1187
Lenf nodu, 564, 629, 700, 727, 736, 747, 759, 771, 779, 780, 781, 783, 788, 978, 983, 1002, 1006
Lenfosel, 750, 1020, 1191, 1192
Lenvatinib, 648, 651
Leptin, 222
Leydig hücreleri, 14, 27, 220, 222, 242, 368, 1123, 1125
LH, 222, 242, 249, 321, 322, 325, 330, 334, 343, 368, 370, 440, 510, 683, 706, 722, 729, 754, 755, 763, 764, 765, 766, 1022, 1149, 1150, 1272
LHRH, 241, 706, 707, 708, 710, 1125
LHRH agonistleri, 241, 706
Lökositler, 67

M

M. transversus abdominis, 5
Magnetik rezonans görüntüleme, 587
MAGPİ, 1047, 1061
Makroskopik hematüri, 194, 560, 561
Manyetik rezonans görüntüleme, 143, 210, 563, 728, 737, 832
Matriks taşları, 824
Mediastinum testis, 104
Meduller sünger böbrek, 1114
Megaüreter, 1079, 1080, 1082, 1083, 1085, 1087
Mesane, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 26, 34, 37, 40, 47, 49, 67, 71, 85, 86, 94, 95, 96, 110, 111, 112, 124, 141, 144, 150, 155, 158, 205, 206, 208, 334, 379, 380, 381, 384, 389, 390, 391, 395, 403, 407, 413, 414, 415, 417, 419, 420, 433, 435, 454, 467, 468, 469, 473, 475, 481, 487, 489, 490, 493, 498, 505, 507, 508, 520, 548, 559, 560, 562, 564, 565, 567, 569, 570, 571, 573, 577, 578, 585, 586, 588, 589, 591, 592, 607, 608, 610, 615, 616, 701, 703, 795, 797, 917, 925, 926, 927, 936, 938, 948, 953, 978, 979, 981, 982, 985, 987, 988, 999, 1004, 1007, 1009, 1014, 1019, 1027, 1036, 1037, 1038, 1039, 1040, 1050, 1052, 1053, 1054, 1056, 1061, 1062, 1063, 1065, 1069, 1070, 1074, 1083, 1092, 1095, 1097, 1107, 1118, 1142, 1176, 1200, 1204, 1211, 1220, 1227, 1255, 1365, 1366
Mesane çıkım tıkanıklığı, 1070, 1074
Mesane disfonksiyonu, 454
Mesane günlüğü, 37, 390, 417
Mesane tümörleri, 94
Mesane yaralanmaları, 205, 206, 507, 1014
Metanefritik blastem, 22
Metanefritik divertikül, 22
Metanefroz, 20, 21, 22, 1107
Metastatik hastalık, 750
Metastatik renal hücreli karsinom, 645
Mezonefrik kanal, 31, 1107
Mezonefroz, 19, 20, 21
Mikroskopik hematüri, 559, 560, 561, 562
Mirabegron, 421, 424, 529, 536, 538, 542, 545, 546
Mitchell tamiri, 1062
Monosemptomatik enurezis, 1025
mTOR İnhibitörleri, 648

N

Nefrektomi, 197, 644, 645, 965, 968, 970, 973, 1018, 1182, 1183, 1194
Neisseria gonorrhoeae, 357, 1231, 1245, 1275, 1276, 1287
Nitrik oksit, 54, 224, 291, 311, 474
Non-kontrast BT, 828
Non-monosemptomatik enurezis, 1025
Non-reflüksif, 1084
Noonan sendromu, 795
Nöroblastom, 790, 791, 792, 793, 794, 1321, 1323
Nöromodülasyon, 423, 478, 481, 1040
Nöromusküler komplikasyonlar, 1020
Nörosifiliz, 1282
NOTES, 972, 1352, 1354
Nükleasyon, 805

O-Ö

Obezite, 152, 222, 430, 665, 804, 1171, 1183
Obstrüktif megaüreter, 150
Obstrüktif nefropati, 58, 151
Obstrüktif üropati, 148, 151, 1075
Oksibutinin, 420, 421, 422, 1040
Oksitosin, 306
Onkositom, 108, 622, 623
Orgazm, 42, 229, 293, 297, 311
Orşiektomi, 706, 727, 736, 760, 799, 1126, 1134
Orşit, 101, 1213, 1239
Östrojen, 291, 292, 305, 311, 333, 334, 390, 433, 711, 1153
Otolog greftler, 351
Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, 1115

P

Papaverin, 174, 250, 258
Paravajinal onarım, 436
Parsiyel adrenalektomi, 1329
Parsiyel nefrektomi, 109, 143, 993, 1349
Pazopanib, 647, 651
Ped testi, 394, 428, 456
Pelvik lenfadenektomi, 127, 779
Pelvik taban kasları, 385, 386, 420
Penil fraktür, 185, 209, 211
Penil implant, 268
Penil plikasyon, 350
Penil protez, 211, 255, 269, 271, 352
Penil protez implantasyonu, 211, 352
Penis, 14, 16, 17, 47, 177, 179, 185, 240, 244, 249, 266, 273, 297, 319, 346, 349, 350, 351, 356, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 776, 777, 780, 781, 782, 783, 937, 938, 1054, 1151, 1221, 1282

Perkütan nefrolitotomi, 873, 874, 1295, 1376
PET, 117, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 562, 564, 574, 587, 611, 621, 674, 675, 676, 677, 678, 728, 738, 759, 761, 774, 791, 796, 1223, 1224, 1313, 1314, 1315, 1317
Peyronie hastalığı, 35, 238, 241, 248, 250, 267, 269, 272, 273, 281, 282, 345, 346, 350
Plastisite, 464
PNL, 198, 845, 846, 847, 848, 865, 871, 873, 874, 875, 878, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 891, 892, 894, 895, 896, 897, 899, 900, 903, 904, 905, 923, 924, 1364, 1365, 1366, 1376, 1377
Pnömoperitoneum, 956, 1183
Pnömoperitonyum, 1015, 1018, 1183, 1327, 1329
Pnömotik, 920, 947
Pnömotoraks, 1015, 1018
Polikistik böbrek, 150, 838
Pop-Off, 1074, 1075
Posterior üretral, 47, 149, 211, 238, 1067, 1068, 1070, 1072, 1083, 1084, 1138
Posterior üretral valf, 1067, 1068
Pozitron emisyon tomografisi, 564
Prader-Willi sendromu, 330
Prehn belirtisi, 167
Prematür ejakülasyon, 230
Priapizm, 173, 175, 178, 179, 180, 182, 259, 273
ProAct Sistem, 461
Prolaktin, 231, 293, 371
Prolapsus, 446, 447, 449, 487
Pronefroz, 19, 20
Prostaglandin, 308, 311
Prostat kanseri, 41, 48, 75, 97, 126, 127, 373, 653, 654, 658, 663, 664, 665, 671, 675, 685, 690, 697, 698, 976, 1014, 1176, 1367, 1374
Prostat spesifik antijen, 371, 672, 673, 976
Prostat, 10, 11, 27, 28, 36, 40, 41, 48, 49, 72, 75, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 113, 114, 115, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 150, 221, 245, 371, 373, 453, 454, 455, 513, 515, 520, 522, 523, 527, 529, 531, 534, 536, 547, 548, 549, 551, 552, 553, 554, 560, 571, 653, 654, 655, 656, 658, 659, 660, 661, 663, 664, 665, 671, 672, 673, 674, 675, 679, 680, 685, 686, 687, 688, 690, 697, 698, 705, 715, 953, 976, 978, 979, 982, 986, 1014, 1176, 1198, 1204, 1211, 1221, 1244, 1247, 1248, 1251, 1365, 1367, 1373, 1374, 1375, 1377
PSA, 75, 98, 99, 114, 125, 126, 127, 129, 130, 131, 133, 134, 249, 370, 371, 374, 456, 516, 519, 522, 523, 534, 536, 653, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 679, 680, 681, 682, 683, 685, 692, 698, 705, 708, 710, 715, 716, 717, 719, 720, 976, 978, 1246, 1259, 1260, 1262
Puboüretral ligaman, 386
Pulmoner komplikasyonlar, 753
PUV, 149, 157, 1067, 1068, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1083
Pyelografi, 152, 826, 827, 1101
Pyelogram, 835
Pyelolitotomi, 902, 903, 905, 971
Pyelonefrit, 1199

Q

Q-tip testi, 393

R

Rabdomyosarkom, 570
Radikal prostatektomi, 42, 240, 282, 455, 673, 686, 702, 703, 1009, 1015, 1251, 1349, 1365
Radikal sistektomi, 582, 588, 589, 591, 595, 613, 981, 1001
Radium-223, 717, 720, 723
Radyonüklid sistografi, 123, 124
Reflü, 86, 467, 1069, 1083, 1090, 1095, 1117, 1137, 1138, 1139, 1140, 1201, 1375
Reflüksif megaüreter, 1080, 1083, 1090
Renal arter, 633, 903, 967, 1185
Renal displazi, 1075
Renal transplantasyon, 241, 970
Renal tübüler asidoz, 810, 816, 838, 839
Renal tümör, 638, 1365
Renal vene, 1325
Renovasküler hipertansiyon, 58, 120, 121
Rete testis, 221
Retrograd ejakülasyon, 334, 750
Retrograd embolizasyon, 338
Retrograd intrarenal cerrahi, 857, 858
Retrograd pyelografi, 60, 827, 946, 1102
Retrograd skleroterapi, 338
Retrograd uretrografi, 209, 210
Retroperitoneal giriş, 964
Retroperitoneoskopi, 964, 967, 968
Rezidü, 96, 416, 849, 1074
Rijit sistoskop, 932
RİRC, 853, 857, 858, 863, 865, 866, 867, 868, 869, 873, 909

Robotik adrenalektomi, 995
Robotik radikal prostatektomi, 1005
Robotik radikal sistektomi, 999

S

Sakral nöromodülasyon, 309, 478, 479
Sakrokolpopeksi, 449
Sakrospinöz ligaman fiksasyonu, 449
Selenyum, 666
Semen analizi, 319, 320, 325, 361
Semen, 76, 77, 78, 79, 80, 319, 320, 325, 326, 330, 340, 361, 1246, 1248
Seminal vezikül, 674, 1221
Seminom, 75, 105, 730, 731, 732, 735, 736, 757, 758, 759, 760, 761
Serotonin, 232, 233, 293
Servisit, 1275
Sfinkter disfonksiyonu, 454, 459
SHBG, 222, 224, 292, 305, 306, 368, 370, 516
Sifiliz, 1177, 1279, 1281
Sildenafil, 257, 258, 260, 313, 315, 704
Silendirler, 66, 68
Silodosin, 532, 543, 545, 1270
Sims ekartörü, 444
Sipuleucel-T, 717, 720, 723
Sirkümsizyon, 309
Sistin, 69, 83, 810, 815, 819, 820, 824, 829, 841, 947
Sistografi, 132, 207
Sistoskopi, 40, 158, 208, 417, 467, 478, 488, 493, 567, 578, 610, 617, 858, 935, 944, 1072, 1109, 1142, 1152, 1211, 1365
Sistoüretroskopi, 932, 933, 936, 937, 949, 1224
Sitoredüktif nefrektomi, 644
Sitrat, 807, 808, 815, 816, 818, 839
Skene bezleri, 290
Sling, 437
Sobey Y üreterostomi, 1073
Sorefenib, 647, 648
Sperm, 77, 78, 79, 80, 106, 227, 228, 233, 319, 321, 322, 325, 326, 327, 333, 337, 340, 341, 736, 763, 1064
Spermatogenezis, 225
Spermatositik seminom, 730, 731
Spongioz üretra, 384
STAMPEDE, 708, 710, 712, 713
Standart PNL, 885
Stres testi, 393, 427
Sunitinib, 645, 647, 650, 651, 652
Supin PNL, 891, 894, 895
Supratrigonal sistektomi, 481

T

Tadalafil, 257, 258, 260, 261, 529, 534, 538, 541, 542
TAK, 466, 467, 470, 601, 603, 1040, 1061, 1062, 1074
Tamm-Horsfall Protein, 474
Tamoksifen, 333, 335
Taş dansitesi, 829
Tekrarlayıcı priapizm, 182
Temsirolimus, 648, 651
Terapötik laparoskopi, 1126
Teratom, 730, 732, 751, 799
Terbutalin, 183
Testis eklerinin torsiyonu, 1129
Testis koruyucu cerrahi, 745, 800
Testis torsiyonu, 166, 167, 168, 357, 1124, 1129, 1130, 1131, 1134, 1135
Testis tümörleri, 105, 171, 318, 741, 750, 797
Testis, 14, 27, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 165, 166, 167, 168, 169, 171, 228, 318, 319, 325, 341, 342, 355, 356, 357, 358, 368, 725, 726, 729, 730, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 739, 741, 744, 745, 746, 750, 757, 760, 761, 763, 765, 797, 798, 799, 800, 1121, 1122, 1123, 1124, 1126, 1129, 1130, 1131, 1134, 1135, 1213, 1239, 1240
Testislerin inişi, 27
Testosteron, 41, 76, 220, 222, 223, 224, 239, 242, 292, 305, 306, 308, 310, 311, 368, 369, 371, 372, 373, 374, 666, 706, 709
Tibolon, 306, 310, 311
Torasik böbrek, 1111
Transperitoneal yaklaşım, 977, 1324
Transplantasyon, 1075, 1169, 1170, 1173, 1181
Transrektal ultrasonografi, 1246
TRUS, 89, 95, 97, 98, 99, 100, 114, 115, 325, 339, 340, 553, 655, 657, 687, 688, 692, 1246, 1247, 1259
Tunika albuginea, 14, 16, 188, 351
TUR-MT, 563, 565, 567, 569

U-Ü

Ultrason, 562, 693, 846
Ultrasonografi, 83, 89, 123, 140, 152, 158, 187, 194, 207, 251, 302, 324, 325, 395, 427, 671, 689,

727, 773, 825, 877, 884, 1084, 1112, 1113, 1114, 1124, 1131, 1149, 1150, 1152, 1261, 1293
Üreter, 7, 22, 24, 34, 35, 60, 65, 82, 87, 107, 139, 150, 152, 191, 199, 200, 201, 202, 494, 501, 507, 579, 603, 607, 609, 633, 703, 750, 752, 830, 846, 847, 888, 899, 900, 905, 917, 918, 922, 923, 924, 938, 943, 944, 946, 948, 953, 967, 1018, 1080, 1107, 1114, 1117, 1118, 1137, 1138, 1185, 1187, 1193, 1220, 1223, 1224, 1227
Üreteral yaralanmalar, 1018
Üreterolitotomi, 903, 904, 905, 906, 971
Üreterorenoskopi, 610, 614, 865, 919, 938, 943, 944, 945, 949
Üreterosel, 150, 838, 1079, 1093, 1094
Üretra, 18, 47, 159, 205, 209, 210, 240, 381, 382, 384, 460, 700, 702, 933, 1047, 1049, 1056, 1061, 1070, 1221
Üretral hipermobilite, 393
Üretral plate, 1047, 1049
Üretrit, 41, 1213, 1214, 1231, 1232, 1234, 1235, 1236, 1241, 1275, 1276
Üretrografi, 186, 187
Üretrosistoskopi, 456, 1284
Ürik asit taşları, 824, 838
Üriner diversiyon, 211, 423, 601, 855, 983
Üriner inkontinans, 387, 392, 396, 397, 399, 409, 425, 936, 1064
Ürodinami, 401, 402, 405, 406, 411, 417, 428, 429, 1037
Ürodinamik incelemeler, 447
Ürogenital sinüs, 31
Ürolitiazis, 823, 1201
Ürosepsis, 1084, 1198, 1202, 1289, 1293, 1294, 1295
Ürotelyal CIS, 572
Üroterapi, 1039
Ütrikül kisti, 100

V

Vajinismus, 42, 295, 296, 297, 309
Valdivia, 880, 882, 889, 891, 892, 893, 896, 897
Valf ablasyonu, 1072, 1073
Vardenafil, 257, 260
Varikosel, 103, 165, 318, 337, 360
Varikoselektomi, 103, 337, 338, 361
VCUG, 124, 157, 1069, 1070, 1071, 1073, 1075, 1138, 1139, 1140, 1141, 1144, 1204, 1380
Venöz ligasyon cerrahisi, 283
Verapamil, 347, 348
Vesikostomi, 1073
Vestibülektomi, 310
Vezikoüreteral reflü, 150, 1082, 1112, 1113, 1137, 1138, 1141
Vezikovajinal fistül, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 987
Vitamin E, 666, 668
Vulvodynia, 316
VUR, 93, 124, 467, 1058, 1069, 1070, 1073, 1074, 1075, 1079, 1083, 1095, 1108, 1109, 1110, 1112, 1113, 1117, 1137, 1138, 1139, 1140, 1141, 1142, 1143, 1144, 1145, 1201, 1205, 1206, 1207, 1375

W

Whitaker testi, 136
Wilms' tümörü, 785, 786, 787, 788

Y

Yapay üriner sfinkter, 460
Young Dees Leadbetter Tekniği, 1063

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINLARI

1. Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi
2. Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi
3. Mesane Kanseri Güncelleme
4. Böbrek Kanseri Güncelleme
5. Testis Kanseri Güncelleme
6. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı
7. Uretra Darlıklarına Yaklaşım
8. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı
9. Güncel Üroloji
10. Robotik Üroloji Güncelleme
11. Pratik Ürodinami
12. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı 2. Baskı
13. Tıp Hukuku
14. Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi
15. Çocuk Ürolojisi Güncelleme
16. Ürolojide Lazer Kullanımı
17. Üroonkoloji El Kitabı
18. Güncel Üroloji 2. Baskı
19. Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri
20. Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası
21. Üroonkoloji Operatif Atlas
22. Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri
23. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı
24. Ürolojik Aciller
25. Güncel Üroloji Genişletişmiş ve Güncellenmiş 3. Baskı

ISBN 978-605-68063-7-7

9 786056 806377